62

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1913 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Henri JAMIN

LE SALVARSAN

ET

SES ACCIDENTS

Président M. GILBERT, *Professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE ET Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine (VIe)
—
1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

51459

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN (Hôpital Bichat, 1908-1909)

MONSIEUR COURTOIS-SUFFIT (Maison municipale de Santé, 1909-1910)

MONSIEUR DALCHÉ (Hôpital de la Pitié et Hôtel-Dieu, 1910-1911)

MONSIEUR MOSNY (Hôpital Saint-Antoine, 1911-1912)

MONSIEUR DARIER (Hôpital Saint-Louis, 1912-1913)

Internat provisoire :

MONSIEUR BEURNIER (Hôpital Saint-Louis, 1913)

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A Monsieur le Docteur LEREDDE

Qui a bien voulu nous aider de sa grande expérience dans ces questions et mettre si aimablement à notre disposition les nombreux documents qu'il a pu recueillir, nous adressons ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

LE SALVARSAN

ET

SES ACCIDENTS

INTRODUCTION

Lorsqu'un produit nouveau apparaît dans l'arsenal thérapeutique, il se forme bientôt deux groupes d'appréciateurs : les partisans et les détracteurs. Une lutte s'établit, ardente d'abord et partiale, qui peu à peu s'atténue, et laisse place enfin à une opinion, moyenne, résultat d'une critique raisonnée.

Cette loi générale vient de s'appliquer au salvarsan comme elle avait existé avant lui pour bien d'autres médicaments, le mercure par exemple. La publicité regrettable, bien plus extra-médicale que scientifique, qui accompagna les débuts de l'arsénobenzol ne lui fut point favorable dès l'abord. Mais les résultats, inconnus avec le mercure, qu'on obtint avec ce nouveau corps, suscitèrent bientôt des enthousiasmes exagérés, de même que ses accidents et ses insuccès provoquèrent des critiques excessives. Il

y eut vraiment alors une guerre du salvarsan comme il y eut une guerre du mercure.

Maintenant que nous en sommes arrivés à ce que M. Castaigne appelle la « période de critique équitable » et que les opinions ne sont plus outrancières, nous voyons que ce qui retient surtout les médecins et les empêche d'employer une médication qui, de l'avis unanime, donne des résultats remarquables, c'est la crainte des accidents.

Ces luttes sont à la fois bonnes et mauvaises.

Elles sont utiles en ce qu'elles suscitent des échanges d'idées féconds, des travaux scientifiques nombreux, en ce qu'elles permettent une étude plus complète et plus fouillée du traitement qui en est l'objet, et que des discussions naît la lumière. Elles sont nuisibles aussi, par l'exagération même des opinions professées, par le discrédit qu'elles jettent sur une méthode qui peut en réalité n'être point aussi dangereuse qu'on le dit, et pour la responsabilité sociale qu'elles assument de ce fait. Un précédent tout à fait instructif s'est produit il y a quelques années : une véritable campagne a été menée contre le sérum antidiphtérique que l'on chargeait des pires méfaits, et quoique ses résultats aient plutôt été favorables à la découverte de Roux, elle eut cependant un retentissement profond qui se manifesta dans les statistiques par une augmentation de la mortalité par diphtérie.

La portée que peut avoir pour la syphilis une telle campagne serait considérable. L'avarie est autre-

ment fréquente que la diphtérie et les conséquences qu'elle entraîne sont incalculables. La syphilis en effet, est grave pour l'individu, elle est grave pour son entourage, elle est grave pour sa descendance et, suivant la statistique récente du Dr Leredde, elle a entraîné à Paris, par elle-même ou par les affections qui y trouvent leur origine, plus de 3.000 morts en 1910.

Tout médicament qui est susceptible de diminuer un danger social aussi important que la syphilis doit être étudié avec impartialité.

Or, « ce qu'il faut peser dans la balance, en matière de traitements, c'est d'une part les risques de la médication, d'autre part les risques de la maladie » (Queyrat). Nous connaissons ces derniers : les accidents du salvarsan sont-ils des conséquences inéluctables de l'emploi de ce corps? Nous ne le pensons pas.

L'étude des accidents est d'une importance primordiale car elle permet d'en déceler les causes, — et connaître leurs causes, c'est pouvoir les éviter.

Ce qui fait qu'ils sont et surtout qu'ils ont été nombreux et graves, c'est que le salvarsan est un médicament nouveau, c'est que, comme tel, la technique suivant laquelle il doit être employé n'est pas encore fixée d'une manière définitive. Il se passe actuellement pour le salvarsan ce qui s'est passé autrefois pour le mercure : à quelles pratiques barbares n'étaient point soumis les syphilitiques, il y a quelques siècles, et maintenant que le mercure est

bien étudié, bien connu, mieux manié, il y a encore des accidents.

C'est qu'en effet la technique n'est pas tout, c'est qu'il faut bien se dire qu'avec un médicament actif, la sécurité thérapeutique absolue n'existe pas, ne peut pas exister, que plus puissant sera le médicament, plus grands seront les risques de son emploi. Il y a des accidents avec le salvarsan comme il y en a pour le mercure, pour l'iodure de potassium, comme il y en a aussi pour le chloroforme. Hésite-t-on maintenant à se servir de chloroforme, malgré les aléas toujours possibles ? Non, parce que les risques qu'il entraîne sont moindres que ceux qu'il permet d'éviter. Or, quel est le pourcentage des cas de morts par chloroforme ? 300 ou 400 pour un million d'anesthésies (Ehrlich, au Congrès de Londres), soit entre 0,03 et 0,04 pour 100. Et celui du salvarsan ? Environ 100 pour 2 à 3 millions d'injections; soit entre 0,01 et 0,006 pour cent.

Le salvarsan n'est donc point aussi dangereux qu'on l'a représenté, il l'est même de moins en moins puisque les cas de morts publiés diminuent d'année en année, et cela parce qu'il est employé suivant une technique progressivement perfectionnée. Mais toujours le salvarsan pourra produire des accidents, comme en produit tout médicament actif : ces accidents sont en nombre infime comparé au nombre d'injections de ce corps, l'on peut bien dire que les risques du salvarsan sont moindres que ceux de la syphilis.

CHAPITRE PREMIER

BASES EXPÉRIMENTALES

I. — CONSTITUTION CHIMIQUE

Il n'entre point dans le cadre de cette étude de reprendre l'historique du traitement de la syphilis par l'arsenic, ni de suivre le développement des idées chimiothérapiques d'Ehrlich, qui l'ont amené à proposer en dernière analyse le salvarsan 606 et le néosalvarsan 914.

Il est nécessaire, cependant, que nous rappelions très rapidement la constitution chimique de ces corps, car elle est absolument liée à leur activité : elle explique en effet son action spirillicide et son peu de toxicité, et permet de comprendre ce fait, paradoxal en apparence, que le degré de toxicité de ces corps n'est pas en proportions directes de leur teneur en arsenic ; la raison nous en est donnée, par le grand principe en chimiothérapie : *corpora non agunt, nisi fixata.*

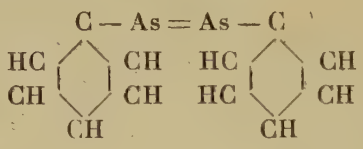
On sait que les arsénobenzols proviennent des

dérivés arsénoïques (ainsi nommés par analogie avec les dérivés azoïques) composés de deux atomes d'arsenic échangeant entre eux deux valences, la troisième étant occupée par un radical carburé quelconque (*formule générale :* R — As = As — R).

Ce radical, dans le cas qui nous occupe, est le benzène et le dérivé arsénoïque est le *benzène-arsénobenzène :*

$$C^6H^5 - As = As - C^6H^5$$

La formule développée doit donc contenir deux noyaux benzéniques suivant la forme :

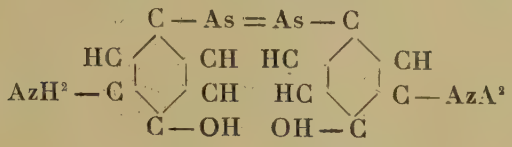


L'arsénobenzol résulte de la substitution dans cette formule à deux des H des noyaux benzéniques, d'une part d'un oxhydrile phénolique : OH, et d'autre part d'un radical amidogène : AzH^2.

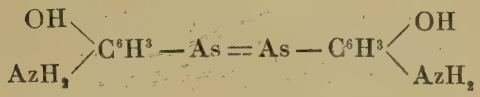
Mais quels H vont être substitués ? La formule stéréo-chimique a ici son importance : on sait que le radical arsenic trivalent a des propriétés parasiticides. Or, Ehrlich a démontré que si l'on fixe l'oxhydrile OH *près* de radical As< la toxicité du composé *augmente*, que cette toxicité *diminue* au contraire lorsqu'il s'en *éloigne*. Donc la substitution de OH devra être en *para* (1-4) par rapport à As. La toxicité étant ainsi diminuée, le radical amidogène, ren-

forçant l'action thérapeutique, devra être loin d'As et près d'OH, par conséquent en position *ortho* (1-2) par rapport à cet hydroxyle.

La formule de l'arsénobenzol sera donc :



Ou, en formule condensée :

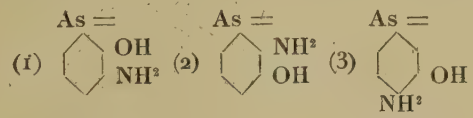


Et le 606 sera son sel dichlorhydrique : dichlorhydratée de dioxy-diamido-arséno-benzol (1).

Enfin, si sur ce composé, on substitue à un H du radical-amidogène le radical CH^2-O-SoNa du formal-

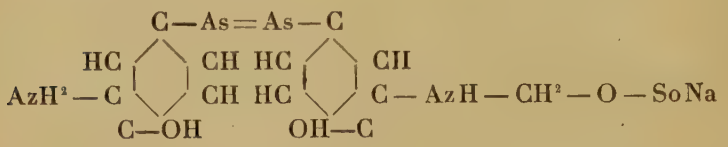
---

1. Ehrlich, au Congrès de Londres, parlant de l'importance de la position *para*, dit : « Pour le vérifier, il était nécessaire de découvrir les combinaisons arséno-phénoliques dans lesquelles le reste phénol se trouvait en position *ortho* ou *meta*. Benda a découvert par des chemins très compliqués deux de ces substances, et la fabrique de Hœchst en a trouvé une troisième :



» Ces trois dérivés sont bien inférieurs comme efficacité au salvarsan. Ainsi sont démontrés l'importance et les avantages de la position *para*. »

déhyde sulfoxylate de soude (CH^2OH-O-SoNa) on obtient un nouveau corps de formule :



qui est le 914 néosalvarsan, dioxy-diamido-arséno-benzol-monométhylène-sulfoxylate de soude.

Suivant la conception et la terminologie d'Ehrlich, la structure de ces corps comprend :

Un noyau central fixe.....	benzol
Un groupe toxophore.....	arsenic
Un groupe haptophore.....	amidophényl

Le problème à réaliser était que le groupe toxophore arsenic fut toxique pour les parasites : *parasitotrope*, et non pour les organes de l'individu qui le reçoit : *organotrope*, et cela grâce à une fixation de cette action parasitotrope sur le parasite par le groupe haptophore.

Le nouveau composé d'Ehrlich, le néosalvarsan, ne diffère donc de l'alt-salvarsan que par son groupe haptophore, plus puissant.

Les adversaires de ces médicaments accusant la toxicité, l'organotropie du salvarsan de produire des accidents, prétendent que si Ehrlich a fait subir à son salvarsan 606, 308 manifestations pour en faire le 914, c'est parce qu'il voulait un produit moins toxique. Il nous semble, au contraire, que si l'on

compare les deux formules, rien de comparable n'a été tenté, et qu'Ehrlich a surtout voulu éviter les très nombreux accidents imputables aux fautes de préparation de son premier médicament, acide, devant être alcalinisé et injecté en solution chlorurée sodique, en donnant un nouveau composé neutre, directement soluble et injectable.

Le fond de la question repose en réalité sur l'étude de deux grandes propriétés de ces corps : leur *parasitotropie*, c'est-à-dire leur activité thérapeutique — leur *organotropie*, c'est-à-dire leur nocivité pour l'organisme. — En étudiant l'action spirillicide du salvarsan et sa toxicité, nous verrons si Ehrlich a obtenu en réalité ce qu'il a découvert en théorie.

II. — PARASITOTROPIE

Il est à l'heure actuelle à peu près universellement admis que le salvarsan est le médicament qui agit le plus intensément et le plus rapidement sur les spirilles, (stérilisation de la Frambrœsia, de la fièvre récurrente, etc.) suivant l'expression d'Ehrlich, il les accroche, s'y articule, les fixe. Il semble donc que le groupe haptophore remplisse bien son office. La majorité des auteurs qui ont contrôlé la disparition des tréponèmes des lésions syphilitiques accessibles, après injection d'arsénobenzol, en ont montré la rapidité et la constance, nous le rappelons simplement (disparition des tréponèmes en 9 heures dans un cas de chancre, Queyrat.)

Cependant certains auteurs, en particulier Nobl et Peller (1), ont exposé un certain nombre d'arguments tendant à faire douter de l'action spirillicide du salvarsan. Examinons-les.

1° *Les spirochètes conservent leur faculté de vivre dans des solutions concentrées de salvarsan.*

La chose est réelle, et non spéciale au salvarsan : de Beurmann et Gougerot n'ont-ils pas montré que le sporotrichum pousse bien dans des milieux contenant jusqu'à 10 /o d'iodure de potassium, et cependant, à l'heure actuelle, ne considère-t-on pas ce médicament comme le spécifique de la sporotrichose chez l'homme ?

Or, Nobl et Peller ne semblent pas attacher d'importance à l'énorme différence qui existe entre ce qui se passe *in-vitro* et ce qui se produit *in-vivo*. Le fait qu'ils signalent a une portée générale depuis longtemps connue ; il semble bien qu'il n'y ait pas de comparaison possible entre les deux actions. Ehrlich d'ailleurs le reconnaît expressément : il dit que dans les expériences *in-vitro*, les spirochètes en solution salvanique *ne perdent pas leur vitalité, mais leur virulence*, et que cette perte de virulence est due à la fixation sur eux du salvarsan (*expériences de Castelli*).

---

1. Nobl et Peller. *Deut. med. Woch.*, nº 31, 1912.

Wright a montré un phénomène analogue pour les pneumocoques.

Dans l'organisme, une action secondaire doit s'exercer, puisque, en série, constamment et rapidement, les spirochètes disparaissent des lésions syphilitiques aussi bien animales qu'humaines ;

2° *La fréquence de récidives en lésions riches en spirochètes.*

Nous verrons, en étudiant les résultats d'application du 606 et du 914 à doses faibles, de quelle importance est la stérilisation incomplète, nettoyant l'organisme de tous ses spirochètes facilement accessibles, laissant inattaqués, au contraire, les « nids de parasites », qui, lorsque l'action du médicament aura cessé, repulluleront à l'extrême dans un organisme presque à l'état de neuf ;

3° *La rapidité d'action sur les lésions de la peau qui est un tissu difficilement accessible à l'arsenic.*

Cette affirmation va à l'encontre de ce que l'on sait, et de ce que l'on trouve dans tout manuel de toxicologie, à savoir que parmi les organes dans lesquels, après un empoisonnement par l'arsenic, on trouve de fortes quantités du poison, il faut citer la première ligne le revêtement cutané et ses dépendances (cheveux, poils, glandes sébacées.)

4° *La leucocytose suivant l'administration du médicament*

Nous avouons ne pas comprendre très nettement l'importance de cet argument tendant à démontrer la non-destruction des spirochètes.

Cette leucocytose n'est pas d'ailleurs admise par tous sans conteste, et nombre d'auteurs signalent une leucocytose relative due à la diminution considérable mais momentanée du nombre des hématies, à la suite d'injections intraveineuses à peu près exclusivement, ce qui fait qu'ils tendent à en accuser plutôt l'hypotonie de la solution que le médicament qu'elle contient.

Quant à affirmer que cette leucocytose est le fait du médicament en soi, démontrant « la mobilisation active des défenses de l'organisme », nous ferons remarquer qu'une leucocytose absolue (et non pas relative) est un fait tout à fait exceptionnel dans les intoxications, et qu'on pourrait avec peut-être plus de raisons lui reconnaître comme cause l'effort de défense de l'organisme contre les auto-toxines mises en liberté par la destruction des mêmes spirochètes.

5° *Les bons résultats obtenus avec le salvarsan sont dus uniquement à l'arsenic qu'il contient*

La réponse à cette affirmation est pour presque tous les auteurs une négation.

Tout le monde est d'accord pour reconnaître au 606 un pouvoir cicatrisant tout à fait remarquable sur les lésions syphilitiques. En est-il de même pour les plaies d'une autre nature ? Non — Sabrazès et Dubourg (1), en particulier, ont montré sa non-activité dans les ulcères variqueux communs, à réaction de Wassermann négative — et les résultats cicatrisants obtenus dans d'autres affections concernent en général des affections à spirilles : telle l'angine de Vincent.

Iversen (2) remarque, en outre, que l'arsénophénylglycine se montre absolument inefficace vis-à-vis des spirilles de la fièvre récurrente, alors que le salvarsan amène, à de moindres doses, la stérilisation complète. Comme la teneur en arsenic de ces deux produits est sensiblement la même, il est difficile de soutenir que l'action du salvarsan est uniquement due aux propriétés tonifiantes de l'arsenic. Et ce fait est encore une confirmation des idées d'Ehrlich, sur l'importance de la constitution chimique de ces corps.

Neisser, dans son travail tout récemment paru dans *les Annales des maladies vénériennes* (*le Traitement actuel de la syphilis*, oct. 1913), donne encore quelques arguments outre l'opinion qui veut que le salvarsan n'agit que comme « stimulant et roborant » général. L'action du salvarsan n'est

---

1. Sabrazès et Dubourg, *Journ. méd. français*, n° 10, 1911.
2. Iversen, *Münch. med. Woch.*, n° 6, 1912.

jamais aussi éclatante qu'à la période secondaire, et c'est celle aussi où la plus grande quantité de virus circule dans le sang (Neisser, Uhlenhut). Les organes contenant beaucoup de spirochètes fixent l'arsenic beaucoup plus abondamment que ceux qui n'en contiennent pas (Ulmann). Si son action est simplement d'ordre général, pourquoi le salvarsan (et le mercure) ne provoque-t-il pas les mêmes effets sur toutes les néoplasies inflammatoires, mais seulement sur les néoplasies d'origine spécifique. « Les heureux résultats obtenus dans le lichen plan, le psoriasis, etc., ne peuvent ni par leur régularité, ni par leur intensité et leur rapidité être aucunement mis en parallèle avec ceux qui ont été observés dans les diverses formes de syphilis. On pourrait d'ailleurs admettre comme vraisemblable l'origine parasitaire du psoriasis comme du lichen plan, dans lesquels l'arsenic agirait, non sur les tissus, mais à la façon d'un médicament étiologique et parasiticide. »

De ce qui précède, nous pouvons à bon droit conclure que le salvarsan est réellement spirillicide.

Mais à quelles doses doit-il être employé pour produire tous ses effets ?

Dans leur travail fondamental, Ehrlich et Hata en ont précisé l'action.

Ils expérimentent surtout sur les lapins artificiellement infectés, et atteints soit de kératite, soit d'orchite syphilitiques. Injecté à ces animaux, le salvarsan (33 o/o d'As) même à doses très faibles (0 gr.005 par kilogramme d'animal) détruit *en général*

les spirochètes de ces lésions, guérit parfois ces lésions, mais l'action ainsi obtenue est inconstante et momentanée, les récidives sont à peu près fatales. Pour obtenir un résultat durable et constant, guérir à coup sûr les lésions et obtenir *en série* la destruction de *tous* les spirochètes, c'est-à-dire la *stérilisation totale* de l'organisme, il faut employer des doses plus élevées, et qui correspondent à UN CENTIGRAMME PAR KILOGRAMME d'animal.

Des résultats analogues ont été obtenus avec le néosalvarsan (21 o/o d'As) et ce produit, pour réaliser la stérilisation de l'organisme infecté, devra être injecté à la dose de UN CENTIGRAMME ET DEMI PAR KILOGRAMME.

Ainsi dès le moment où il livrait son médicament aux médecins, Ehrlich indiquait la dose NÉCESSAIRE pour la guérison de la syphilis, et cette « dose normale » (Leredde) était de o gr. 60 pour un adulte de 60 kilogrammes.

Or, si descendre au-dessous de cette dose, c'était risquer la non-stérilisation, et par conséquent les récidives, monter au-dessus de cette dose était possible, et dans de larges limites, ainsi que l'étude de la toxicité du salvarsan va nous l'apprendre.

III. — ORGANOTROPIE

La question de l'organotropie, de la toxicité du salvarsan, a été beaucoup plus discutée que la ques

tion de la parasitotropie, car la majorité des accidents ou des incidents observés à la suite de son emploi a été mise sur le compte du médicament lui-même.

Rappelons ici que le même phénomène s'est produit pour beaucoup d'autres médicaments, le chloroforme, le mercure, par exemple, et que si maintenant les accidents consécutifs à leur utilisation sont devenus plus rares, ce n'est point que ces corps ont changé eux-mêmes, mais que le mode d'emploi a évolué, que l'on a appris à les manier. « S'il était prouvé, ce qui est loin d'être le cas, que la salvarsanothérapie est actuellement une arme redoutable, il serait en tout cas plus rationnel de chercher à faire disparaître ses effets nocifs que de proclamer son bannissement » (Emery et Bourdier, *la Clinique*, 15 nov. 1912).

Que disent donc Ehrlich et Hata de la toxicité du salvarsan? Cette toxicité n'est point très élevée : le 606 amène la mort de l'animal (lapin) à la dose de 0 gr. 08, avec de légères variations individuelles, c'est-à-dire environ de UN DÉCIGRAMME PAR KILOGRAMME, soit *plus de 4 grammes pour un adulte de 60 kilogrammes !*

Les doses répétées de médicament ne semblent point, quoi qu'on ait dit, sensibiliser l'organisme au salvarsan : Ehrlich, au Congrès de Londres (août 1913), cite le cas d'un lapin qui reçut en cent trente-neuf jours 64 injections alcalines de salvarsan, soit une dose totale de 6 gr. 80, qui durant ce temps ne cessa d'augmenter de poids et qui, sacrifié à la fin de l'expé-

rience, ne présentait aucune altération microscopique de ses tissus.

Avec le néosalvarsan, l'équivalent toxique est plus bas encore : 0 gr. 30 par kilogramme (Ehrlich, Congrès de Londres) ce qui pour un adulte de 60 kilogrammes correspondrait à *18 grammes !*

D'autres auteurs donnent des chiffres comparables :

Brek (1), expérimentant sur la souris peut lui injecter des doses de 3 milligrammes, ce qui correspondrait à 7 grammes pour un homme de 60 kilogrammes (salvarsan) et à l'autopsie de l'animal sacrifié, aucune dégénérescence, en particulier des centres nerveux, n'a été décelée.

Kestern donne comme dose toxique de néosalvarsan pour le lapin 0 gr. 20 par kilogramme. Hudelo, Montlaur et Bodineau (2) 0 gr. 25. Ces chiffres se rapprochent beaucoup de ceux d'Ehrlich.

A côté de cette toxicité générale des arsénobenzols qui, comme nous venons de le voir est très faible, il existe certains faits qui ont fait penser à quelques auteurs que le salvarsan lésait avec une particulière prédilection certains organes : le cœur, le foie, le rein, et surtout le système nerveux.

L'expérimentation ne semble point, chez l'animal, donner raison à cette hypothèse. Sans doute,

---

1. Brek, *Münch. med. Woch.*, 2 janvier 1912.
2. Hudelo, Montlaur et Bodineau, Soc. franç. Dermatol. et Syphil., 1912.

de telles lésions peuvent s'observer, mais elles résultent : soit d'une dose *très élevée*, *toxique* (à 0 gr. 12 par kilogramme, le salvarsan provoque de la dégénérescence rénale chez les animaux ; Ehrlich, *Congrès de Londres*), soit d'un mauvais état, antérieur à l'administration du médicament, des organes d'excrétion, car alors les doses s'accumulent, soit enfin d'un mode d'emploi défectueux du salvarsan : Auer (1) n'a-t-il pas montré dans ses expériences sur les chiens, que le salvarsan en solution alcaline n'a aucune action sur le cœur normal (dose 0,07 à 0,04 par kilogramme d'animal) tandis que les solutions acides donnent des accidents, enfin que dans le cas de myocardite, ou de fatigue exagérée, il se produit bientôt de la fibrillation et la mort rapide. Ces expériences ont confirmé celles de Wechselmann et Nikolaï qui n'accordent au salvarsan sur le cœur normal que le pouvoir d'abaisser momentanément la tension artérielle.

Lorsque l'on sacrifie les animaux en expérience, on trouve toujours des traces d'arsenic dans les organes d'excrétion : surtout le foie, moins souvent et surtout intensément les reins. Ulmann (2) conclut de ses expériences sur les lapins que l'épithélium rénal n'a pas pour le salvarsan l'acidité qu'il montre pour le mercure.

Moins importantes encore sont les traces que l'on

1, Auer. *Section de physiologie pharmacologique à l'Institut Rockefeller.* New-York, 2 et 3 septembre 1911.

2. Ulmann, *Archiv. für Dermat. und Syph.*, 1913, p. 511, t. 114.

retrouve dans la rate, le testicule, les os, les muscles. Enfin, il n'y en a *jamais dans le système nerveux central.*

Cette constatation est d'une grosse importance pour la solution de la question du neurotropisme du salvarsan.

Nous verrons, en étudiant l'action des doses faibles et répétées du médicament quelle explication il faut donner des accidents nerveux si fréquemment observés après salvarsanothérapie et nous montrerons à propos des neuro-récidives qu'il faut les considérer comme des accidents à proprement parler syphilitiques. En dehors de la fréquence notée par tous, de ces accidents, d'autres arguments ont été donnés pour valider l'hypothèse de la neurotoxicité du salvarsan. Ravaut (1), en particulier, insiste sur ce fait qu'après injections du salvarsan, on trouve à la ponction lombaire, très fréquemment : un liquide hypertendu, albumineux, donnant une réaction lymphocytaire, et ces recherches ont été corroborées par celles de Lévy-Bring, Durrœux et Dogny.

Bénario (2), Wechselmann (3), Quinke, Dreyfus (4), entre autres ont combattu ces résultats et leur opinion à laquelle nous tendons à nous rallier est que « ce n'est pas le salvarsan qui est neurotrope, mais le virus syphilitique » (Neisser).

---

1. Ravaut, *Presse médicale*, n° 18, 1912.
2. Benario, *Neber Neurorezidive nach. salvarsan*, 1911.
3. Wechselmann, *Berlin. Klin. Woch.*, n° 15, 1912.
4. Dreyfus, *Munch. med. Woch.*, n° 19, 1912.

Le fait signalé par Ravaut que le salvarsan injecté à un malade fait apparaître la lymphocytose céphalo-rachidienne si elle n'existait pas, et l'exagère si elle existait auparavant, est expliqué par Bénario de la façon suivante: « il s'agit ici d'une réaction d'Herxheiner méningée. Les lésions latentes se manifestent sous l'influence du salvarsan, et la lymphocytose apparaît — ou elles subissent momentanément une suractivité et la lymphocytose augmente — mais si l'on prolonge l'action du médicament, la réaction cellulaire diminue jusqu'à disparaître ». Ce qui semble bien corroborer l'opinion de Bénario, c'est que l'apparition de la lymphocytose n'est point spéciale à l'administration du salvarsan. Jeanselme et Vernes l'ont constatée avec le mercure. C'est encore que cette lymphocytose n'apparaît jamais chez les malades traités par le salvarsan pour d'autres affections que la syphilis : Sicard l'a constaté par la chlorose.

Enfin, Ravaut, dans son travail qui porte sur 33 cas ne trouve que deux fois de l'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien ; Wechselmann remarque, à ce propos, qu'il est difficile d'affirmer la toxicité sur un si faible pourcentage et que comme cette présence n'empêche par l'amélioration et ne donne lieu à aucun phénomène morbide, elle pourrait plutôt être considérée comme en faveur du salvarsan : elle ne ferait ainsi que prouver que les méninges sont perméables au médicament.

Nous avons déjà vu que, à l'autopsie, on ne trouve

pas d'arsenic (Ollmann (1), K. Ullmann) (2), dans le cerveau lavé, et cela non pas seulement chez les animaux de laboratoire, mais aussi dans les autopsies humaines après morts qualifiées d'intoxications par le salvarsan ; cependant on en a parfois décelé des traces : dans l'immense majorité des cas, cet arsenic a été trouvé sur le cerveau *non lavé*, ou quelques auteurs la spécifient dans les *foyers d'hémorragie ou de ramollissement* seulement. Il est au contraire de règle d'en déceler des quantités pondérables après administration d'atoxyl ou de liqueur de Fowler.

Rappelons encore avec Jean Camus (3) que le mercure injecté par la voie intra-rachidienne (biiodure et bichlorure) produit « des accidents beaucoup plus rapides et plus intenses que ceux qui sont déterminés par les solutions d'hectine et de 606 » et concluons avec Ehrlich (4) qu'il n'est pas encore un seul fait sérieusement étudié qui permette d'affirmer d'une façon indiscutable la neurotropie du salvarsan.

ÉLIMINATION

L'élimination du salvarsan introduit dans l'organisme se fait surtout par les reins et l'intestin ; la

---

1. Ollmann *Wiener, Klin. Woch*, n° 4, 1912.
2. K. Ullmann, *Arch. f. Der. méd. syph.*, 1913. S. 511 B. 114.
3. J. Camus, Société de Biologie, 3 décembre.
4. P. Ehrlich, Congrès de Londres, 6-12 août 1913.

majorité des auteurs qui l'ont étudiée se sont adressés à l'élimination urinaire seule.

Nous n'entrerons dans aucun détail sur les méthodes chimiques de reconnaissance, soit du salvarsan lui-même, soit de l'arsenic, employées par ces auteurs et nous allons de suite envisager les résultats obtenus.

Or, ceux-ci sont très variables suivant le mode d'administration de ce médicament, suivant aussi les individus, ainsi que nous l'allons voir.

α) Injections sous-cutanées et intra-musculaires

Ce qu'il y a de remarquable dans ces cas comme le remarque K. Ulmann, c'est que quel que soit le mode de préparation : émulsion huileuse, suspension alcaline, neutre ou monoacide, les résultats sont à à peu près les mêmes, et ils ne sont point bons. L'élimination, en effet, est *irrégulière*, *faible* et *lente*. Elle commence dès le second jour et se prolonge, tantôt forte, tantôt faible, pendant un temps très long, quatorze à seize jours (Lafay et Lévy-Bing) ; douze à quinze jours (Fischer et Hoppe) ; dix-huit jours (Greven) ; vingt et un à soixante-dix jours (K. Ulmann). Les chiffres donnés par ce dernier auteur correspondent à ce fait que l'élimination diminue peu à peu d'intensité jusqu'à ne donner plus que des traces infinitésimales dans l'urine. Mais, lorsque, pour la première fois l'on note une réaction négative, il n'en faut

pas conclure que l'élimination est terminée ; elle reprend, en effet, souvent les jours suivants. Nous verrons en étudiant la méthode d'injections sous-cutanées et intra-musculaires les raisons anatomiques expliquant ce fait et la fréquence des « dépôts du 606 » tolérés par l'organisme pendant des mois.

Malgré ces irrégularités, l'on peut dire d'une façon toute générale avec K. Ulmann, que l'élimination de l'arsenic augmente d'abord pendant trois à cinq jours, descend à partir du neuvième et tombe à des traces décelables pendant des semaines et des mois, d'une façon inconstante.

β) Injections intra-veineuses

Ici l'élimination du salvarsan devient plus régulière et plus massive.

Tout d'abord elle est plus précoce, et débute dès les premières heures qui suivent l'injection. Mais alors que les premiers auteurs qui ont étudié cette élimination la considéraient comme terminée en des temps très courts (vingt-quatre heures à trois jours, Treupel et Beisel), on sait actuellement qu'elle est presque complètement terminée au bout de ces dates, mais qu'elle se prolonge à l'état de doses infinitésimales d'autant plus longtemps que le nombre d'injections a été plus élevé.

Il est bien certain que cette élimination est, au début, tout au moins massive: (Jeanselme et Bon-

grand (1), en vingt-quatre heures) et Escallon qui l'a étudiée avec un procédé qui lui est particulier, lui reconnaît deux maximas : l'un précoce, quatre à cinq heures après l'injection ; l'autre tardif, vingt-quatre à quarante huit heures après, et entre ces deux maximas, il existerait pour l'auteur un minimum très accusé pouvant atteindre la nullité ; puis elle reprend, se maintient forte jusqu'au sixième jour, diminue ensuite très rapidement pour devenir infinitésimale. La durée de cette élimination et les quantités éliminées augmentent avec le nombre d'injections, (23 milligrammes à la première injection, 39 milligrammes à la seconde, 61 milligrammes à la troisième) et plus nombreuses sont les injections, plus intense est la décharge du début.

Des constatations analogues ont été faites avec le néosalvarsan ; après injection intra-veineuse, Hudelo, Montlaur et Bodineau (2) démontrent l'existence d'une élimination massive, pendant les huit premières heures, beaucoup plus faible dans les heures qui suivent, à l'état de traces le deuxième jour.

Or ces éliminations étudiées chez des sujets en apparence normaux ne sont point toutes comparables. Il y a là, comme l'ont bien montré Bar et Daunay (3) *des différences individuelles considérables*, et dans le cas mortel qu'il a publié, Bar a pu

1. Jeanselm et Bongrand, *Société de Dermatol et syph.* 17 nov. 1910.

2. Hudelo, Montlaur et Bodineau, *Société de Dermat. et syph.*, 6 juin. 1912.

3. Bar et Daunay, *Société d'Obstétrique et de Gynécologie.*

observer que, sans qu'il fût possible de le prévoir, l'élimination d'arsenic avait été négative le premier jour, à peine marquée le second. D'autre part, Greven (1) a remarqué que quand le malade avait reçu concurremment avec le salvarsan un traitement mercuriel, l'élimination arsenicale était retardée dans l'urine (vingt-cinq jours au lieu de dix-huit), qu'au contraire, cette élimination était accélérée avec l'emploi d'iodure de potassium.

Une question enfin se pose : sous quelle forme sont éliminés le salvarsan et le néosalvarsan ? Le Dr Bourcart, de la fabrique de Creil, dans une lettre que communique M. Darier à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, expose les faits suivants :

Le 606 (Fleig), introduit dans l'organisme, se transforme toujours en un composé insoluble qui est sa base même, le dioxy-diamido-arseno-benzol. Cette base est déposée dans les organes par le courant sanguin, a l'état de précipité très fin et demande un effort physiologique pour être éliminée.

Le 914, au contraire, étant soluble et neutre, ne subit aucune transformation chimique dans le sang, et il est véhiculé et vraisemblablement éliminé comme tel.

Arrivé au terme de cet exposé rapide des bases expérimentales de la salvarsanothérapie, que pouvons-nous conclure ?

---

1. Greven, Münch. méd. Woch. n° 40, 1910.

Que le salvarsan a une activité antisyphilitique incontestable et plus puissante que celle du mercure, puisqu'il guérit des lésions ayant résisté à cette médication ;

Qu'il a une toxicité propre qui est assez minime ;

Qu'il n'est point dangereux d'employer un corps dont un tel écart sépare la dose thérapeutique de la dose toxique, puisque le rapport de celle-ci à celle-là est de 1 à 10 ;

Que cette toxicité n'est point due à l'arsenic, puisque les animaux très sensibles à l'arsenic supportent aisément le salvarsan ;

Que l'organotropie et spécialement la neurotropie du salvarsan ne sont point prouvées ;

Que les injections intra-veineuses seules donnent une élimination sensiblement constante ;

Qu'enfin, il *faut* pour obtenir du salvarsan tout ce qu'il peut donner, c'est-à-dire selon toute prévision à l'heure actuelle, la stérilisation de la syphilis, atteindre la dose curative de 1 centigramme (606) 1 cgr. 5 et demi (914) par kilogramme.

CHAPITRE II

MODES D'EMPLOI

Un grand nombre de voies d'introduction du salvarsan dans l'organisme ont été expérimentées avec des résultats très divers. Nous allons les passer rapidement en revue, pour ne nous arrêter qu'à celle qui présente à peu près seule des garanties d'actions suffisantes : l'injection.

I. — APPLICATIONS LOCALES

Le salvarsan en poudre, en solutions, en pommades a été employé non seulement dans la syphilis, mais dans nombre d'autres affections, citons : les stomatites, mercurielles ou autres, l'angine de Vincent, les balanites, les ulcères variqueux. Les résultats obtenus ont été très divers, mais surtout très inconstants. Ils ont montré une fois de plus le pouvoir cicatrisant considérable du salvarsan dans les lésions à spirilles, mais n'ont jamais eu qu'une action locale

et une action insuffisante. Il se pourrait que, dans des cas tout à fait exceptionnels, on puisse y avoir recours, exception n'est pas règle. Ces applications locales ont une action locale, jamais elles ne deviendront un mode de traitement de la syphilis, maladie générale.

II. — INTRODUCTION PAR LE TUBE DIGESTIF

Deux voies ont été proposées : la voie buccale, la voie rectale.

A. — Voie buccale

L'ingestion du salvarsan incorporé à des pilules n'a donné, en pratique, aucun résultat satisfaisant. Le 606 et surtout le 914, plus altérable, introduits dans l'estomac au contact du suc gastrique, ont été fort mal supportés : douleurs, nausées, vomissements ont succédé à leur ingestion. C'est donc là une voie d'introduction pénible pour le malade qui par surplus, n'en retire aucun profit. La voie gastrique est aveugle ; on ne sait ce qui, de la dose donnée, est absorbé, ni comment agit le médicament. De plus, les pilules doivent être préparées d'avance ; avec ce que nous savons de l'oxydation assez rapide du 606, extrêmement rapide du 914, il est impossible d'affirmer que l'on ne fera pas ingérer au malade des produits secondaires oxydés très toxiques. Enfin, les résultats

obtenus ont été nuls ou à peu près. Cette voie est donc à abandonner.

Cependant elle présente une indication dans des conditions très particulières qui en fait une thérapeutique en deux temps ; nous n'y insisterons que peu : c'est l'ingestion par l'enfant syphilitique du lait d'une mère salvarsanisée. Les résultats obtenus ainsi ont semblé très favorables à la santé de l'enfant (Taege, Duhot, Dobrovits, Scholtzet et Beck, James, Sequeira) et c'est une méthode toute naturelle de traitement, d'autant que la méthode idéale, l'injection intra-veineuse est des plus difficiles à réaliser, à tout le moins chez le nouveau-né. Malheureusement, de nombreux échecs ont été signalés (Peiser, Rosenthal, Baisch, Escherich, Bar, Jesionek, Jeanselme).

B. — Voie rectale

La voie rectale a été également préconisée, et pour les mêmes raisons, chez l'enfant. Elle est susceptible des mêmes critiques que la voie buccale : la préparation qui doit être extemporanée est fatalement assez longue. Le néosalvarsan est plus difficilement employable puisqu'une des plus importantes conditions de la bonne tolérance du lavement est sa température. L'absorption de la dose totale ne peut être affirmée, d'autant que la solution agit rapidement sur l'intestin, provoque quelques coliques et sou-

vent quelques selles diarrhéiques, entraînant une partie du médicament. Il faudrait incorporer à la masse une assez forte dose de laudanum, et l'on sait combien il convient d'être sobre d'opium chez les enfants. Enfin, à côté de quelques résultats heureux, la majorité des auteurs (Geley, Weil et Mouriquand, del Portillo) n'a obtenu que des résultats très inconstants. Complication de technique, tolérance relative, résultats incertains, la voie rectale ne doit pas être une voie normale d'administration du salvarsan. En dernier lieu, citons la méthode de Bogrow (1) qui emploie les suppositions au salvarsan.

III. — INJECTIONS

Pour le traitement de la syphilis par le salvarsan, nous laisserons délibérément de côté, les essais de thérapeutique par injection de sérum d'un sujet traité au 606 à un autre syphilitique (Marinesco, Scholtz, Plaut, Meirowsky, Gibbs et Calthrop, Swift et Ellis).

Le procédé normal d'introduction des sels d'Ehrlich dans l'organisme est et doit rester l'injection (Vennin).

---

1. Bogrow, *Rectal methode in der salvarsanthérapie. Berlin, Klin. Woch.*, 1912, n° 3.

Quatre modes d'emploi ont été préconisés. Par ordre d'importance, ce sont :

a) Voie intra-rachidienne ;

b) Voie sous-cutanée ;

c) Voie intra-musculaire ;

d) Voie intra-veineuse ;

Nous les étudierons successivement.

A. — Voie intra-rachidienne

La voie intra-rachidienne ne s'adressse qu'aux cas où l'on veut agir directement sur le système nerveux central. Le traitement ordinaire dans les méningo-artérites est difficile, car l'agent thérapeutique n'arrive qu'en petites quantités dans le liquide céphalo-rachidien, et il a agi sur les énormes manchons périvasculaires de cellules rondes qui empêchent sa diffusion hors des vaisseaux. C'est là certainement une des causes du caractère rebelle des syphilis nerveuses, au point que certains auteurs les considèrent encore comme totalement incurables. Il faudrait donc pouvoir amener l'agent thérapeutique au contact même des lésions qu'il doit guérir : l'injection, dans le liquide céphalo-rachidien, est donc une méthode hardie, mais logique. Nous pensons cependant que cette méthode, à peu près tombée dans l'oubli, est passible de bien des objections : croit-on en effet, qu'avec les très faibles doses qu'on peut injecter, l'action de salvarsan s'exerce

avec assez d'énergie et qu'il pénètre mieux les tissus pathologiques qu'il ne le fait par la voie vasculaire ?

Cette idée que Wechselmann (1) a eu le premier et dont il a expérimenté les effets sur des femmes et des enfants, ne nous arrêtera pas plus longtemps. Nous signalerons seulement ici la méthode mixte de Swift et Ellis (2) qui associent au salvarsan le sérum même du malade par voie intra-rachidienne, et qui en auraient retiré des résultats satisfaisants chez des tabétiques.

B. — Voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée, qui a été employée a peu près uniquement en Allemagne, est maintenant abandonnée de tous, nous n'en dirons que quelques mots. Elle se pratiquait de préférence dans l'espace interscapulo-vertébral et suivant la technique habituelle des injections hypodermiques. La quantité du liquide à injecter était toujours assez considérable et surtout les réactions étaient extrêmement violentes : c'étaient des douleurs intolérables (3), débutant dès l'injection, se prolongeant pendant des semaines souvent et une

---

1. Wechselmann, *Munch. med. Woch.*, 25 juillet 1912.

2. Swift et Ellis, *New-York medical Journal*, 13 juillet 1913, p. 53.

3. Rindfleisch (*Münch. med. Woch.* n° 25, 1911) a observé, à la suite d'une injection sous-cutanée de 0,20 de salvarsan, un collapsus grave durant deux heures, qu'il attribue à l'intensité de la douleur. Ehrlich a expliqué ainsi un cas de mort de Spiethoff.

réaction phlegmonneuse, source de nombreuses complications : abcès, nécrose de la peau, infection consécutive, embolies pulmonaires, etc...

Il n'importe plus guère d'ailleurs de faire remarquer les injections sous-cutanées en émultions huileuses étaient mieux tolérées qu'en solution aqueuse, puisque maintenant cette « pratique détestable », suivant le mot de Jeanselme et Touraine, est justement repoussée à l'unanimité.

C. — Voie intra-musculaire

L'injection profonde du salvarsan a d'abord été faite dans la région sous-scapulaire, puis en pleine région fessière, le plus loin possible du nerf sciatique, le plus souvent au point de Duhot (union du tiers moyen et du tiers externe d'une ligne unissant l'épine iliaque antéro-supérieure à la pointe du coccyx).

Parfois l'injection de la dose totale a été répartie par moitié dans chaque fesse — ou dans la masse sacro-lombaire (Milian-Balzer).

Le mode de préparation du médicament a été fort discuté et a donné lieu à de nombreuses techniques. Nous ne rappelons que les principales.

1° Injections de salvarsan

Solution acide. Préconisée en particulier par Duhot, de Bruxelles, obtenue en dissolvant la dose

à injecter dans 6 à 7 centimètres cubes d'eau stérilisée, chaude ou froide. L'injection de cette solution acide paraît être particulièrement douloureuse. Elle est condamnée par Ehrlich.

Émulsion neutre aqueuse dont le type est le procédé de Wechselmann obtenue en dissolvant le salvarsan dans la lessive de soude, puis l'étendant d'eau distillée stérile; enfin, neutralisant à l'acide acétique. C'est le procédé qui a été le plus employé, soit strictement, soit avec des variantes dont les principales ont été indiquées par Alt, Michaelis, Blaschko, Lesser, Herxheimer et Schonfeld, Émery et Pépin, etc...

Émulsion huileuse indiquée d'abord par Kromayer qui utilisait comme véhicule la paraffine et l'huile d'olive, et dont les modifications ont été employées par Lévy-Bing et Lafay, Gennerich, Heinrich et Tatarsky, Schindler, Queyrat. Cette méthode, qui serait moins douloureuse que les précédentes, présente au maximum les inconvénients généraux des injections de produits insolubles, sur lesquels nous reviendrons.

Les injections sous-cutanées et intra-musculaires ont donné naissance à de nombreux accidents, dont est responsable seule cette technique. Signalons-les rapidement :

La douleur, toujours vive, souvent atroce, prolongée, arrachant des cris au malade, empêchant tout sommeil, nécessitant l'emploi de narcotiques ou de morphine, parfois prenant des types particuliers en

rapport avec le lieu où fut faite l'injection ; les observations de névralgies sciatiques sont légion.

La réaction locale, toujours violente, avec chaleur, gonflement, rougeur étendue, persiste pendant un temps variable, parfois fort long, parfois impressionnante seulement par son aspect pseudo-phlegmoneux, parfois aussi aboutissant à l'abcès, soit stérile, soit septique, comme dans un cas mortel que rapporte Willige (1) où la septicémie emporta le malade. La peau se nécrosa assez souvent (Loveley), et l'incision chirurgicale parut nécessaire dans quelques cas et lorsque le malade mourut, des examens plus approfondis purent être faits. On vit alors (Busse, Orth, Martins) au lieu de l'injection, un vaste foyer central de nécrose, les muscles dégénérés, les vaisseaux sanguins et les lymphatiques thrombosés, les nerfs traversant à nu la poche et des décollements, des fusées irradiant loin du foyer initial.

A la périphérie, une zone de congestion intense et très étendue, s'organisant, si la lésion est assez ancienne, en tissu fibreux.

Le centre contient un magma, soit puriforme, soit sanguinolent et l'analyse chimique permit d'y trouver souvent des quantités assez importantes d'arsenic, 80 o/o dans un cas de Fischer et Hope (Martins, Spillmann, Brocq, Alt) et cela, souvent plusieurs mois après l'injection (sept mois dans un cas de Frenkel-Heiden et Navassart).

---

1. Hans Willige, *Münch. med. Woch.* 15 nov. 1910.

Les vaisseaux immédiats sont thombosés dans la majorité des cas ; des thromboses à distance peuvent s'observer (Gaucher et Gougerot) et semblent relever alors d'une faute d'asepsie. De ces coagulations, des caillots peuvent se détacher, et nombreuses sont les observations d'embolies pulmonaires, les unes mortelles (Martius), les autres moins importantes (Hoffmann, Finger, Duhot, Gaucher et Gougerot).

Enfin, à la longue, il persiste un kyste à contenu en général séreux, ou bien des indurations qui semblent n'avoir par la résorption qu'une tendance faible (Ravaut, Sutter, Balzer) : ce sont les « boules de 606 » (Gaucher, Gougerot et Guggenheim) ; des « dépôts d'arsenic » (Jeanselme et Touraine) ; des « salvarsanômes » (Hildebrand). Ullmann et Haudeck les ont décelés chez l'homme des mois après l'injection, grâce à la radioscopie.

Enkystement, nécrose, abcès, douleurs, lenteurs et irrégularité de l'absorption, tel est leur passif, un peu moins sombre par le néosalvarsan que par le salvarsan. Que dire de leur actif? Qu'elles ont été employées surtout au début de la salvarsanothérapie, alors qu'elles étaient considérées comme la méthode de choix, mais que maintenant elles passent nettement au second plan, car il apparaît que la voie intra-veineuse donne des résultats thérapeutiques supérieurs avec moins de risques pour les malades. Il n'est pas besoin de reprendre ici les arguments du professeur Gaucher, contre les injections de sels insolubles de mercure, tous ou a peu près ont con-

servé pour le salvarsan la valeur qu'ils avaient par l'hydrargyre. La question, au reste, est entendue et rares sont les praticiens qui en font la base de leur pratique courante. Ajoutons seulement ici que quelques auteurs éclectiques (Queyrat, par exemple), leur donnent une importance de second plan : ils font de l'injection intra-veineuse le médicament d'attaque, de l'injection intra-musculaire le médicament de soutien, et ils se basent sur ces remarques : que « l'injection intra-musculaire n'exerce pas comme l'injection intra-veineuse une action massive et parfois brutale, mais essentiellement passagère. Son action ne se fait qu'au fur et à mesure de la résorption du médicament, elle est par conséquent plus progressive et plus durable » (Vennin) (1).

Remarquons simplement dans une thérapeutique extrêmement active où la question des doses de la répétition des injections, de l'accumulation du médicament tend à prendre une importance primordiale, le danger imminent qu'il y a à introduire dans l'organisme par un procédé provoquant par lui-même des accidents parfois mortels et que l'on ne peut prévoir, des doses successives d'un médicament : l'absorption est irrégulière et en pratique, il est impossible d'en surveiller l'élimination.

« De crainte de provoquer une intoxication par accumulation de doses, on surseoit au traitement

---

1. Vennin, *Rapport au Congrès international de médecine de Londres*, août 1913.

durant un laps de temps relativement considérable, et pendant ces délais, l'infection syphilitique poursuit son œuvre (1). »

2) Injections de néosalvarsan

Quand le néosalvarsan fut livré par Ehrlich aux syphiligraphes, l'opinion de la majorité d'entre eux était déjà faite sur la valeur des injections intra-musculaires. Presque d'emblée, le 914 fut employé par la voie intra-veineuse. Cependant, deux procédés de préparations du médicament furent préconisés :

La solution aqueuse, de préparation facile et rapide : il suffit de dissoudre la poudre de néosalvarsan dans de l'eau distillée, stérilisée, 10 à 30 centimètres cubes, et même moins, et de l'injecter telle quelle dans les muscles.

L'émulsion huileuse qu'emploie encore actuellement M. Balzer (2), obtenue en incorporant le médicament pulvérulent à l'excipient dont se servaient déjà Lévy-Bing et Lafay pour le salvarsan (graisse de laine anhydre, huile d'œillette froissage et camphre). La masse est triturée extemporanément ou répartie en ampoules. Dans le produit qu'emploie M. Balzer, 30 centigrammes de néosalvarsan sont contenus dans un centimètre cube seulement d'excipient.

---

1. Jeanselme et Touraine, *le Traitement de la syphilis par le 606*. (*Le Journal médical français*, n° 10, 1911.)
2. Balzer, *Société de Dermat. et de Syphil.*, juillet 1912.

Les réactions consécutives aux injections furent certainement moins intenses que celles que provoquait le salvarsan : cependant la douleur, plus vive avec la solution qu'avec l'émulsion, amena souvent l'impotence et l'arrêt du travail pendant deux ou trois jours chez les malades. La réaction locale toujours vive, rougeur, chaleur et tuméfaction, fut toujours très pénible et souvent prolongée : les accidents plus graves sont très rares.

D. — Voie intra-veineuse

« L'injection intra-veineuse constitue aujourd'hui, *de consensu omnium*, le procédé normal de traitement » (Vennin) (1).

Du manuel opératoire lui-même nous ne dirons rien : c'est celui de toute injection intra-veineuse Les seules différences que l'on relève parmi les publications ressortissent du mode de préparation des solutions.

1) Injections de salvarsan

Le salvarsan, 606, le « Alt-salvarsan » est un corps parfaitement soluble dans l'eau et dans le sérum physiologique donnant une solution acide. Ehrlich, dès les débuts de la salvarsanothérapie, conseilla de neu-

1. Vennin, *le Traitement de la syphilis dans l'armée par le salvarsan et les substances alliées*. Rapport au Congrès de Londres, 1913.

traliser cette acidité avant d'injecter la solution dans les veines, et c'est là le point de départ des variantes.

a) *Solution acide.* — Peu d'auteurs dissolvent simplement le salvarsan dans l'eau distillée stérilisée, ou mieux dans le sérum physiologique et injectent directement cette solution. Parmi ceux-ci, il faut citer Weintraud, Duhot, Spiethoff. Les uns sont restés fidèles à cette méthode (Duhot), d'autres, après l'avoir expérimenté, sont devenus partisans de solutions alcalinisées.

b) *Solution alcaline.* — Suivant la technique préconisée dès le début par les premiers expérimentateurs auquels Ehrlich confia son produit, l'alcalinisation se fait en ajoutant à la solution acide de salvarsan, une solution de lessive de soude, jusqu'à neutralité absolue et exacte (Scheiber et Hoppe, Géronne, Sicard, Martin et Darré, Jeanselme).

c) *Solution hyperalcaline.* — D'autres auteurs enfin, poussés, soit par les hypothèses théoriques, soit par la crainte des accidents que peuvent amener des solutions acides, ont employé des solutions légèrement alcalines.

Nous discuterons plus loin la valeur de chacune de ces solutions en étudiant les accidents de la salvarsanothérapie, imputables aux fautes de technique.

2) Injections de néosalvarsan

Le néosalvarsan, 914, est au contraire un corps neutre, qu'il suffit de dissoudre dans l'eau, et la dissolution est immédiate, pour avoir une solution directement injectable. De plus, tandis que le salvarsan, comme nous le verrons, doit être injecté en solution très étendue, (1 centigramme pour 3 centimètres cubes), le néosalvarsan peut au contraire, sans produire aucun accident être introduit dans l'organisme en solution très concentrée, ainsi qu'il appert de la technique qu'ont proposée à peu près ensemble Duhot à Bruxelles et Ravaut à Paris.

Les accidents inhérents à ce mode de traitement sont réduits au minimum : une injection intra-veineuse bien faite est (à part la piqûre de la peau) totalement indolente. Seuls quelques malades accusent, durant l'injection, une douleur très supportable, sous forme de chaleur brûlante, généralement montant localisée sur le trajet de la veine, dans le sens du courant sanguin. L'explication de cette sensation fugace, qui cède dès que l'injection est terminée, ou quelques minutes après, n'est point encore donnée d'une manière satisfaisante : elle semblait plutôt plus fréquente avec le salvarsan qu'avec le néosalvarsan. Mais, quelle en est la cause ?

Ce n'est pas la soude, ni le sel marin, puisqu'elle se rencontre encore dans les injections de néosalvarsan.

Ce n'est point la température de la solution, pour la même raison, la vitesse d'injection ne nous a pas semblé avoir d'influence. La concentration du liquide intervient peut-être (?) ; elle nous a paru plus fréquente avec les injections faites à la seringue (méthode de Ravaut).

A part ce léger détail, fugace et sans aucune importance, sur les réactions que provoquera l'injection, la méthode intra-veineuse ne semble pas créer d'ennuis quand elle est bien faite. (Peut-être cependant peut-on lui reprocher d'avoir, par l'augmentation de pression sanguine qu'elle détermine fatalement, avoir favorisé la rupture de certains anévrismes (1) ; il faut, en bonne logique, remarquer que ces anévrismes touchaient à la rupture et que, certes, l'injection a été pratiquée dans ces cas, ou en dernier ressort, ou chez des patients mal examinés).

Le seul accident vraiment sérieux parfois de cette méthode provient d'une faute de technique ; c'est le passage de la solution en dehors de la veine, soit que celle-ci ait été traversée de part en part, soit que l'aiguille en soit ressortie. Lorsque quelques gouttes seulement fusent dans le tissu périvasculaire, une très vive douleur se fait sentir, une légère tuméfaction apparaît suivie d'un infiltrat nodulaire qui se résorbe en général assez vite. Mais, dans certains cas, la quantité de médicament injectée en dehors du vaisseau est plus considérable : un gonflement marqué entoure

1. Dr v. K. à in. Martius, *Münch. med. Woch.*, 16 mai 1911.

alors le coude, les douleurs sont vives, une réaction inflammatoire intense s'établit ; il y a des cas de nécrose du pli du coude (Lube) (1), et même d'attitudes vicieuses consécutives conditionnées par des brides cicatricielles rétractiles (Gaucher) (2). Ces cas sont rares toutefois, toujours consécutifs au passage de quantités considérables de liquide hors de la veine, ce qui implique de la part de l'opérateur une négligence telle qu'elle explique la rareté de ces cas si rarement constatés.

Nous renvoyons à l'étude des accidents par faute de technique pour les autres réactions locales que l'on a observées au cours des injections intra-veineuses.

Nous voulons seulement rappeler ici les avantages de cette méthode, la certitude de l'utilisation de toute la dose injectée, sa rapidité d'action, sa rapidité d'élimination, la constance de ses résultats, et c'est pourquoi, comme le dit le médecin-major Vennin, dans son rapport au Congrès de Londres : « on en est venu à utiliser couramment une méthode jusque-là exceptionnelle en raison de l'asepsie absolue qu'elle réclame et des difficultés de son exécution pratique ».

---

1. Lube. *Dermat. Zeitcsh.*, *1913*. B. 20. S. 8.
2. Gaucher, *le 606 et les Médecins* (*Clinique de l'hôpital Saint-Louis*, 5 nov. 1911).

CHAPITRE III

HISTORIQUE DU TRAITEMENT PAR LES ARSÉNOBENZOLS

Avant d'étudier les accidents mêmes auxquels peut donner naissance le traitement par le 606 et le 914, il nous semble nécessaire de passer en revue rapidement la façon dont est appliqué le traitement par les auteurs qui ont étudié ces accidents et les ont décrits, et les résultats qu'ils en ont tirés.

EMPLOI DU SALVARSAN

I. — Méthode de la dose unique

Lorsque Ehrlich et Hata ont livré à Alt et à Weintraud le 606, leur hypothèse première, résultat de leurs études sur les spirilloses animales, était que chez l'homme comme chez les animaux de laboratoire, une seule injection, aux doses nécessaires (un centigramme par kilogramme) dévait amener la stérilisation de l'organisme.

Après les premiers essais, qui furent faits à des doses moitié moindres (0 gr. 30) la technique initiale consistait en une seule injection, sous-cutanée d'abord, intra-musculaire ensuite, enfin intra-veineuse, de 0 gr. 60 à 0 gr. 70 de 606 (1).

Les résultats obtenus furent, on le sait, magnifiques : disparition très rapide des chancres et des plaques muqueuses, cicatrisation de gommes ulcérées depuis de longs mois, guérison de lésions résistant au mercure, effacement beaucoup plus lent des éruptions cutanées. La rapidité d'action — à laquelle le mercure, même aux doses fortes, n'avait pas habitué les syphiligraphes, — était vraiment si extraordinaire que les inconvénients du traitement : les douleurs si intenses des injections superficielles et profondes, les accès fébriles, les réactions gastro-intestinales des injections intra-veineuses passèrent au second plan. Vraiment, l'on eut à ce moment l'impression que la guérison de la syphilis était fait acquis, que la therapia sterilisans magna n'était pas un mythe, et tout de suite, on généralisa.

La généralisation fut précipitée, les résultats publiés le furent trop vite, l'épreuve du temps n'avait pas été faite et bientôt on vit apparaître des observations concernant des récidives, des accidents, puis des morts.

Une seule injection était manifestement insuffi-

1. Les doses *minima* indiquées par Ehrlich étaient 0 gr. 45 à 0 gr. 50 chez la femme, 0 gr. 50 à 0 gr. 60 chez l'homme. (Congrès de Karlsruhe.)

sante, malgré les résultats immédiats qu'elle donnait, pour stériliser la syphilis. Il fallut répéter les doses.

II. — Méthode des doses répétées et fortes

Alt fut, avec Wechselmann, un des premiers à conseiller le traitement suivant : une injection intra-veineuse, puis, quatre semaines après, une injection intra-musculaire, toutes deux aux doses « normales ».

Certains auteurs, trouvant de trop multiples inconvénients aux injections intra-musculaires, les abandonnèrent et petit à petit on s'adressa surtout aux injections intra-veineuses. Or, avec celles-ci, l'élimination du salvarsan étant beaucoup plus rapide, on réduisit l'intervalle de quatre semaines, primitivement indiqué par Alt comme devant séparer les deux injections, à quinze jours, puis à une semaine.

Une enquête faite par le *Medizinische Klinik*, aux mois de septembre et d'octobre 1910, montre quelle était alors en Allemagne la dose préconisée par de nombreux auteurs. Déjà à ce moment une scission se fait entre les praticiens et que nous allons voir être l'origine de techniques très différentes :

Les uns suivaient intégralement ou à peu près la technique préconisée par Ehrlich : injections répétées aux doses normales (Jadassohn, Herxheimer, Spiethoff, Bloch, Schulz, Saalfeldt, Schreiber).

Les autres, craignant l'accoutumance au médica-

ment, l'arséno-résistance des spirochètes dont on commençait alors à parler, veulent frapper fort et vite, essayer la stérilisation d'emblée : on les voit alors monter au-dessus de la dose normale (Mendel, Pinkus, Grouven, Géronne dans le service de Weintraud, Duhot à Bruxelles). La dose maxima atteinte à cette époque était de 1 gr. 20.

Les derniers, frappés par la fréquence des accidents, par le nombre des cas de morts qui va alors croissant et que l'on publie de tous côtés, pensent que diminuer les doses, c'est diminuer les chances d'accidents : ils restent au-dessous de la dose normale (Bardenhauer, Kromysaer, Scholtz, Schlesinger, Kannengiesser).

En France, il semble qu'on ait considéré, dès le début, les doses de 0 gr. 40 et de 0 gr. 60 comme convenant à presque tous les cas. Jeanselme (1) fait à ses malades hommes l'injection intra-veineuse à 0 gr. 50 ou 0 gr. 55, chez les femmes à 0 gr. 40 ou 0 gr. 45 et l'injection intra-musculaire à 0 gr. 60 à 0 gr. 70 chez l'homme, 0 gr. 50 à 0 gr. 60 chez la femme, par ne citer que cet exemple.

Mais malgré ces deux injections, bientôt renforcées par une troisième, (Leredde faisait à cette époque 0 gr. 60 + 0 gr. 60 + 0 gr. 60 à huit jours d'intervalle dans les cas de chancre (2) les résultats sont infidèles, des récidives se produisent encore, la séro réaction

1. Jeanselme, *Journal médical français*, n° 10, 1911.

2. Leredde, *les Accidents de l'arsenobenzol et la question des doses.* (Soc. de Dermat. février 1911).

de Wassermann-Neisser-Brück n'est point toujours négative à la fin du traitement, et aussi les observations des accidents plus ou moins graves, et de morts sont publiées. La tendance s'accroît encore de ne faire que des injections à doses faibles.

III. — Méthode des doses répétées et faibles.

C'est en 1912 surtout que cette méthode avait le plus de vogue, à la presque unanimité, les syphiligraphes et les médecins, par crainte des accidents, diminuent les doses et multiplient les injections : la méthode du traitement par des *séries* d'injections commence à apparaître.

L'exemple le plus typique est la technique de Kromayer. Cet auteur institue un véritable « traitement chronique » par des injections tri-hebdomadaires intra-veineuses de 0 gr.20, jusqu'à concurrence de 3 à 6 grammes, et Favento emploie cette technique intégrale : c'est véritablement traiter le salvarsan comme le mercure ! Ainsi que le remarque Leredde (1) : « Est-il logique, parce que le 606 n'est pas un agent de stérilisation immédiate, de l'employer de manière telle qu'il ne soit peut-être plus qu'un agent de stérilisation graduelle ? »

Pour nous limiter aux auteurs français :

Emery (2) qui, en 1911 faisait, à huit jours d'inter-

1. Leredde, *les Règles de traitement par l'arsenobenzol.* (Société de Médecine de Paris, 1912).

2. Emery, *la Clinique*, 4 mai 1911.

valle 0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 50, ne dépasse plus en 1912 la dose de 0 gr. 30 et descend à 0 gr. 10 chez les malades présentant des contre-indications.

Sicard (1) injecte tous les huit jours 0 gr. 20 et multiplie ses injections. Tel de ses malades a reçu ainsi 22 injections.

Tissier et Blondin (2) donnent comme dose normale chez l'homme 0 gr. 40 et chez la femme 0 gr. 30.

Milian (3) ne dépasse pas en 1911, 0 gr. 30 à 0 gr. 40.

Martin et Darré (4) font 2 injections à 0 gr. 40 chez l'homme, 0 gr. 30 chez la femme, et 6 mgr. 1/2 par kilogramme de poids chez l'enfant.

Babinski considère la dose de 0 gr. 20 comme dose normale chez un homme de poids moyen.

IV. — Méthode des doses progressives

La méthode des doses progressives a été fondée sur deux remarques : que les accidents mortels se produisent toujours au début des traitements, — que l'on ne peut espérer un effet curatif en série si l'on n'atteint pas la dose normale.

---

1. Sicard, *Province médicale*, 11 novembre 1911.
2. Tessier et Blondin, *Traitement de la syphilis*, Paris, Molaine, 1912.
3. Milian, *Société médicale des hôpitaux*, 24 novembre 1911.
4. Martin et Darré, *Société médicale des hôpitaux*, 4 novembre 1910.

Il faut donc commencer à doses faibles et atteindre des doses fortes.

La majorité des auteurs commence bien aux doses faibles, mais n'ose pas monter aux doses nécessaires.

Jeanselme (1) dit : « il est prudent, pour la première piqûre, de ne pas dépasser 0 gr. 30 chez la femme et 0 gr. 35 chez l'homme. Pour la seconde, les doses respectives seront 0 gr. 40 et 0 gr. 50, pour la troisième 0 gr. 50 et 0 gr. 60 ».

Queyrat (2) recommande chez l'homme des injections en série de 0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 50, chez la femme de 0 gr. 30, 0 gr. 40, et l'abstention chez l'enfant nouveau né.

Milian (3) fait, en 1911, une première injection à 0 gr. 30. Le cinquième jour une injection à 0 gr. 40 ou 0 gr. 50. Le douzième jour à 0 gr. 50 ou 0 gr. 60. Le dix-neuvième jour à 0 gr. 60, soit 4 injections de 606 intra-veineuses représentant dans l'ensemble 1 gr. 80 à 2 gr. 10 en vingt jours.

Bayet, Dujardin et Desneux (4) recommandent les injections intra-veineuses à doses fortes rapidement répétées : il faut, selon eux, des doses *fortes:* 1 gr. 50 à 3 grammes, *répétées* par injections de

---

1. Jeanselme, *Journal médical français*, n° 10, 1911.
2. Queyrat, *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1911.
3. Milian, *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 2 février 1911.
4. Bayet, Dujardin et Desneux, *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 6 juillet 1911.

0 gr. 40 à 0 gr. 60 et *rapidement* à cinq ou huit jours d'intervalle.

Leredde enfin, qui a été un des promoteurs de cette méthode, et l'a toujours soutenue et perfectionnée, indique les règles suivantes : la dose initiale, d'essai, est pour un adulte de 60 kilos : 0 gr. 20, puisque cette dose n'a jamais donné d'accident en l'absence de contre-indications.

Les doses consécutives seront en principe de 0 gr. 40, 0 gr. 60, 0 gr. 60 à huit jours d'intervalle, excepté si le malade réagit par une ascension thermique forte ou par des symptômes révélateurs de lésions latentes du système nerveux. Dans ce cas, il faudra faire la seconde injection à la même dose que la première, et la troisième à cette même dose, si les mêmes phénomènes se reproduisent.

Une seconde série d'injections sera faite au bout d'un mois et l'on pourra alors monter en faisant 3 injections à 0 gr. 40, 0 gr. 60, 0 gr. 60 ou même 0 gr. 60, 0 gr. 60, 0 gr. 60 si le malade n'a point réagi à la première série.

Nous voyons, à ce moment, avec la méthode des doses progressives, deux écoles qui commencent à se dessiner : l'une, dont le promoteur est Bayet, utilise un *traitement continu* jusqu'à disparition, non seulement des symptômes visibles mais des réactions sérologiques, — l'autre, avec Leredde, employant un *traitement discontinu*, composé de séries séparées par des intervalles d'un mois, et tendant aux mêmes fins.

Remarquons d'ailleurs que cette méthode progressive rallie à l'heure actuelle un grand nombre de suffrages, et qu'après la diminution des doses, si défavorables aux malades, comme nous le verrons, se montre maintenant une tendance très nette à l'emploi de doses plus fortes. Nous savons que ces variations sont fréquentes dans l'histoire des agents thérapeutiques.

IV. — Méthode combinée de salvarsan et de mercure

On peut reconnaître à l'idée de combiner les traitements arsenical et mercuriel, un certain nombre de causes.

Certains auteurs, très frappés par l'action si remarquable et si rapide du salvarsan sur les lésions syphilitiques visibles, n'hésitent point à en faire bénéficier dès l'abord leurs malades. Mais, les récidives d'une part étant fréquentes, les accidents d'autre part étant bien impressionnants, ils pensent que le traitement salvarsanique est insuffisant, qu'il peut être dangereux, qu'il ne faut point le prolonger. Pourquoi ne pas combiner les deux agents thérapeutiques : le salvarsan, excellent *médicament d'attaque*, le mercure, excellent médicament de fond ? Et dans leur esprit, le salvarsan doit être un *médicament d'exception*, réservé à certains cas urgents : chancre dans la première quinzaine, acci-

dents érosifs ou ulcéreux étendus et graves, atteinte d'un organe important par le processus syphilitique, malade voulant se marier, femme syphilitique au début d'une grossesse, prostituée porteuse de lésions contagieuses étendues, malades atteints de lésions rebelles au mercure, etc.

D'autres auteurs, souvent de ceux qui ont employé le salvarsan par la méthode des doses minimes et répétées, n'en ont point retiré le bénéfice qu'ils espéraient : ils ont eu des récidives, et, qui plus est, des neuro-récidives. Ils estiment, eux aussi, que le traitement par le salvarsan est insuffisant et qu'entre les séries de composé arsenical, il faut faire des séries de composés mercuriels pour soutenir et renforcer son action, et les uns emploient des composés solubles, d'autres l'huile grise ou le calomel, certains enfin les frictions.

Dans bien des cas, d'autres facteurs interviennent : c'est l'état social du malade qui ne lui permet pas de sacrifier un jour par semaine à son traitement (ceci est la règle, puisque le traitement ambulatoire n'est plus guère employé systématiquement par personne). C'est aussi son état de fortune, qui l'empêche de sacrifier à sa cure la somme, relativement considérable et impossible à prévoir d'avance, que nécessite, en dehors de l'hôpital, le traitement arsénobenzolique.

Quelles sont donc les techniques actuellement préconisées : Ravaut (1) fait quatre injections intra-vei-

1. Ravaut, *Tribune médicale*, octobre 1911.

neuses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 séparées par un intervalle de huit jours durant lesquels le malade reçoit quatre injections intra-veineuses de cyanure de mercure. Une cure comprend donc 4 injections de salvarsan et 16 de cyanure.

Fernet et Mlle Œttinger, dans le service de M. Brocq à Saint-Louis, pratiquent deux injections intra-veineuses de salvarsan, respectivement à 0 gr. 30 et 0 gr. 40, puis une série de 10 ou 15 injections de cyanure de mercure intraveineux à 0,01 centigramme. Arning combine les injections intraveineuses (0 gr. 30 à 0 gr. 60) et intra-musculaires en solution acide (0 gr. 60) de salvarsan, à une cure de frictions mercurielles.

D'ailleurs, sur ce point, les renseignements sont peu fournis. Ces méthodes de traitement, les dernières en date avec le salvarsan, n'ont point été longtemps suivies : c'est qu'en effet à ce moment commence à apparaître le nouveau produit d'Ehrlich, le néosalvarsan, le 914, qu'il nous reste encore à étudier.

EMPLOI DU NÉOSALVARSAN

L'histoire des méthodes de traitement de néosalvarsan est absolument calquée sur celles du salvarsan, avec cette différence que lors de l'apparition du nouveau produit, la religion de tous était faite sur l'emploi de la dose unique. D'emblée, l'on proposa plusieurs injections :

I. — Méthodes des doses fortes

Lorsque Schreiber (1), qui, le premier, expérimenta le néosalvarsan que lui avait confié Ehrlich, présenta ce nouveau composé arsenical à la Société de médecine de Magdebourg, il en conseilla l'emploi suivant une technique et des doses vraiment excessives. Les injections étant séparées par un intervalle qui était ramené seulement à *deux* jours, comprenaient une dose initiale de 0 gr. 90 et montaient à chaque injection au minimum de 0 gr. 15 ! Si bien que le premier jour, le malade recevait 0 gr. 90 de néosalvarsan, le troisième jour, 1 gr. 20, le cinquième, 1 gr. 35, le septième, 1 gr. 50. Ces doses semblent *a priori* énormes : si on se souvient que le néosalvarsan ne contient que 21 0/0 d'arsenic, que sa toxicité est moindre, que 0 gr. 45 de néosalvarsan correspondent à 0 gr. 30 de salvarsan, que la dose normale doit être de 1 cgr. 5 par kilo, on se rend compte qu'il s'agit ici certes de doses élevées, mais non point énormes.

Duhot (2), à Bruxelles, habitué comme nous l'avons déjà vu à manier le salvarsan à haute dose, employa le néosalvarsan à des doses à peu près correspondantes, et sa technique première compor-

1. Schreiber, *Ueber néosalvarsan* (*Munch. med. Woch.*, 23 avril 1912.

2. Duhot, *Revue belge d'Urologie et de Dermato-Syphiligraphie*, n° 2, 1912.

tait une injection de 1 gr. 50 tous les deux jours pendant une semaine.

Stühmer (1), Bayet (2), Wollf, se tiennent à des doses analogues, un peu moins élevées cependant.

II. — Méthode des doses faibles

La méthode de répétition des injections à doses faibles, peu ou pas croissantes dans la suite du traitement, est beaucoup moins suivie avec le néosalvarsan qu'avec le salvarsan. Presque tous les auteurs emploient les doses progressives. Citons cependant un exemple :

Brocq, Fernet et Françon (3), qui conseillent d'injecter au malade, deux ou trois fois à huit jours d'intervalle, 0 gr. 45 de néosalvarsan, dose correspondant à 0 gr. 30 de salvarsan.

III. — Méthode des doses progressives

La méthode des doses progressives compte de plus en plus de partisans. Certains auteurs commencent encore à des doses relativement fortes : Bernheim, qui fait 2 injections à deux jours d'intervalle aux doses de 0 gr. 40, puis 0 gr. 60.

---

1. Stühmer, *Klinische Erfahrung und Neosalvarsan* (*Deut. med. Woch.*, 23 mai 1912).
2. Bayet, *le Néosalvarsan.*
3. Brocq, Fernet et Françon, *Société de Dermat. et de Syphil.*, 4 juillet 1912.

Spillmann et Boulangier (1) qui débutent à 0 gr. 45 pour monter à 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90.

Queyrat (2), qui donne la progression suivante : 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90.

Darier et Libert (3), qui espacent d'abord deux injections de deux jours et montent suivant les cas : homme de 0 gr. 50 à 1 gr. 05, femme de 0 gr. 45 à 0 gr. 90.

Puis, après les cas de morts qu'il publie le 7 novembre 1912, M. Darier modifie sa technique, commence à 0 gr. 20, 0 gr. 30 au plus, se montre très prudent dans l'accroissement des doses et augmente l'intervalle séparant ses injections.

Hudelo, Montlaur et Bodineau (4), qui commencent réellement aux doses faibles, mais élèvent insuffisamment leurs doses (0 gr. 30 + 0 gr 45 + 0 gr. 60 + 0 gr. 70) et rapprochent trop leurs injections (deux jours).

Milian (5) espace ses injections de six jours suivant la progression : 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90.

Leredde (6) enfin, débutant très bas, à 0 gr. 20,

---

1. Spillmann et Boulangier, *Société fr. de Dermat. et de Syph.*, 4 juillet 1912.

2. Queyrat, *Société fr. de Dermat. et de Syph.*, 6 juin 1912.

3. Darier et Libert, *Société fr. de Dermat. et de Syph.*, 4 juillet 1912 et 7 novembre 1912.

4. Hudelo, Montlaur et Bodineau, *Société fr. de Dermat. et de Syph.*, 6 juin 1912.

5. Milian, *les Intolérants du 606* (Société de Dermat. et Syph., 5 déc. 1912).

6. Leredde, *Études sur le séro-diagnostic et le traitement de la syphilis*, Paris, Maloine, 1913.

monte progressivement, suivant les réactions des malades, à 0 gr. 30, 0 gr. 45 ou gr. 60, 0 gr. 60 ou 0 gr. 90 pour une première série, reprend au bout d'un mois à 0 gr. 45 ou 0 gr. 60, atteint 0 gr. 90 et s'y maintient ou monte à 1 gr. 05, suivant les besoins du traitement ; il monte plus haut et atteint assez fréquemment 1 gr. 20 pour les syphilis rebelles, rarement 1 gr. 50 pour les syphilis nerveuses. Les injections sont séparées par un intervalle d'une semaine.

IV. — Méthode combinée de néosalvarsan et de mercure

Parmi ces méthodes, il en est une qui doit être mise à part : c'est celle de M. Balzer (1) qui reste fidèle aux injections intra-musculaires.

Il préconise les cures composées de 3 à 6 injections hebdomadaires de 0 gr. 30 de néosalvarsan intra-musculaire (région lombaire) au nombre de 3 la première année, de 2 la seconde, de 1 ou 2 la troisième, de 1 la quatrième, chaque cure étant suivie d'une série d'injections mercurielles.

Tous les autres auteurs emploient les injections intra-veineuses.

Fordyce (2), 4 à 6 injections hebdomadaires et 10 à 12 de mercure.

---

1. Balzer, *Journal des Praticiens*, 1913, n° 17.
2. Fordyce, *Congrès international des Sciences médicales*. Londres, 6-12 août 1913.

Neisser (1) associe le mercure qu'il emploie avant ou en même temps que le salvarsan, commençant par de très faibles doses, 0 gr. 10 à 0 gr. 20, répétées trois fois en huit jours et atteignant 0 gr. 50 à 0 gr. 60, à moins de contre-indication.

Neisser emploie volontiers la technique des injections concentrées de Ravaut, diluant ses doses dans 5, 10 ou 30 centimètres cubes.

Saalfeld suit cet exemple et emploie une solution plus étendue (0 gr. 30 dans 40 cmc.).

Ravaut (2), enfin, commence par des injections mercurielles (4 piqûres de biiodure ou de cyanure intra-veineux à 0 gr. 01), puis fait 4 injections : 0 gr. 45 + 0 gr. 60 + 0 gr. 75 + 0 gr. 90 en intercalant entre elles des injections mercurielles.

Telles sont les techniques le plus souvent employées par les syphiligraphes et les médecins avertis.

Quant à celles que suivent les simples praticiens dont l'expérience, en ces matières, est nulle et fondée seulement sur les lectures qu'ils ont faites, elles sont parfois difficilement compréhensibles. Citons-en quelques exemples :

Nous avons examiné un malade qui, ayant contracté la syphilis à Buenos-Ayres, reçut en tout et pour tout comme traitement, trois injections intra-

1. Neisser, *Congrès international des Sciences médicales*. Londres, 6-12 août 1913.

2. Ravaut et Scheikevitch, *Nouveau procédé d'injection du néo-salvarsan* (*Annales de Dermat. et de Syph.*, avril 1913).

veineuses de salvarsan à la même dose de 0 gr. 45, faites à trois mois d'intervalle.

Il nous a été donné d'avoir entre les mains une ordonnance portant prescription d'injections de néosalvarsan pour traiter une petite fille (6 ans) hérédo-syphilitique et conçue comme suit : première injection 0 gr. 90, seconde 0 gr. 75, troisième 0 gr. 45. L'intervalle entre la seconde et la troisième avait été porté à quinze jours « parce que c'est la seconde la plus mauvaise ».

Enfin chez un malade que nous avons eu à traiter par la suite par des accidents d'irido-chorio-rétinite syphilitique, au cours d'une série d'injections de néosalvarsan, faites dans une grande ville de province, le médecin traitant voulut faire une dose de 0 gr. 45. Cet acte opératoire ayant été malaisé, les veines ayant été difficiles à piquer, l'on estima que 0 gr. 15 seulement de 914 avaient été injectés. Le surlendemain, l'on injecta à nouveau 0 gr. 30 *pour compléter la dose de 0 gr. 45 !*

Souvent enfin, au cours des séries, les doses montent ou descendent, suivant une loi que l'on ne put apprécier, ainsi qu'il en fut d'ailleurs pour une observation mortelle, qui fut publiée par Kliemberger (0 gr. 20 intra-musculaire, 1 gr. 20 intra-veineux, 0 gr. 60 intra-veineux).

CHAPITRE IV

RÉSULTATS ET CRITIQUE DE CES MÉTHODES

Nous venons de passer en revue les principales méthodes d'emploi des composés arsenobenzoliques pour le traitement de la syphilis. Toutes sont passibles de critiques, les unes d'ordre théorique, les autres d'ordre pratique, mais ces critiques n'auront leur plein effet que lorsque nous aurons examiné les résultats qu'en ont retirés leurs auteurs ; la confrontation de la technique et du résultat, de la cause et de l'effet, va être féconde pour nous, et nous donner déjà, sur un certain nombre d'accidents de la salvarsanothérapie, tels que les neuro-récidives par exemple, des renseignements de la plus haute importance.

I. — Méthode de la dose unique

La méthode de la dose unique ne nous arrêtera que peu : aussi bien est-elle jugée par tous les auteurs. Point n'est besoin de proclamer encore une fois la faillite de la therapia sterilisans magna. La forte

dose unique n'a guère eu que le mérite de mettre en valeur, la première, et pour cause, les effets antisyphilitiques et particulièrement cicatrisants de l'arsenobenzol, elle a montré que l'homme, au point de vue de la syphilis, n'était pas absolument comparable aux animaux de laboratoire qui guérissent, en général, par une seule injection, encore qu'il faille bien se rappeler que chez eux la syphilis est une infection bénigne, tendant spontanément à la guérison.

Si certains malades, à la suite de ce traitement rapide, sont restés des mois entiers sans présenter d'accidents,si même quelques-uns d'entre eux, traités à la période de chancre, n'ont jamais présenté d'accidents secondaires,il ne viendrait à l'esprit de personne d'affirmer leur guérison complète, la stérilisation de leur syphilis. La chose, à notre avis, est possible, mais tout à fait exceptionnelle, et nous ne connaissons pas un seul cas scientifiquement étudié, qui nous permette une affirmation : avec le traitement mercuriel et même sans traitement du tout, n'a-t-on pas vu des malades guéris cliniquement de leur chancre, avoir une syphilis muette, sauter la période secondaire, et présenter sur le tard des accidents tertiaires, ou, fait plus fréquent et plus grave, du tabès ou de la paralysie générale ?

Ce qu'il faut retenir de la méthode de la dose unique, c'est qu'*en série*, elle est incapable d'amener un Wassermann à l'état de négativité, c'est qu'elle est incapable de stériliser la syphilis : de l'avis de

tous, elle doit être, et en réalité elle est abandonnée.

II. — Méthode des doses multiples. — Il faut donc prolonger le traitement : le but que se proposent tous les médecins, et tout spécialement à la période primaire, ce n'est pas de blanchir leur malade, mais de le guérir complètement. Une seule injection ayant sur les accidents visibles de la syphilis une action si nette et si rapide, il était logique de répéter cette injection autant de fois qu'il était nécessaire pour arriver à la stérilisation.

Or, à cette méthode des doses multiples, des objections ont été faites dès l'abord et ce sont :

1° L'accumulation du médicament dans l'organisme ;

2° L'arséno-résistance des tréponèmes ;

3° La sensibilisation de l'organisme et particulièrement du système nerveux par un produit dit neurotoxique :

4° La prolongation d'un traitement pouvant amener des accidents que le mercure n'amène pas pendant un temps presque aussi long qu'avec ce dernier médicament.

Cette dernière objection ne nous arrêtera pas ; si ce traitement doit être prolongé, il ne doit pas l'être autant que le mercure, ou tout au moins, pas d'une manière aussi aveugle : condamner tout syphilitique à suivre un traitement de quatre années, au bout desquelles on le déclare guéri, que sa syphilis ait été bénigne, grave ou rebelle, ce n'est point très satisfaisant, ni logiquement, ni pratiquement. Le

traitement par le salvarsan étant, de l'avis unanime, beaucoup plus actif que le traitement par le mercure, il semble qu'on soit en droit d'admettre que le temps pendant lequel on doit y soumettre le malade doive être plus court ; que la durée du traitement par le salvarsan *bien manié*, est, d'une façon générale, inversement proportionnelle à l'ancienneté de la syphilis, et que maintenant que l'on possède des réactions biologiques (séro-diagnostic, réaction cutanée, ponction lombaire) qui permettent de suivre l'évolution de la syphilis, fût-elle muette, et d'en déterminer l'intensité, le traitement ne sera plus une règle univoque, immuable, s'appliquant à tous les malades sans exception, mais il sera un traitement individuel, court ou long, suivant les cas ; ce sera traiter le syphilitique et non plus la syphilis.

Quant à la sensibilisation de l'organisme au salvarsan, bien des faits prouvent le contraire. Nous avons déjà vu, quand nous en avons étudié la toxicité, ce qu'il fallait penser de l'organotropie et en particulier de la neurotropie des arsénobenzols. Nous aurons l'occasion d'y revenir dans le courant de ce travail, spécialement au point de vue du neurotropisme que l'on accuse d'être le facteur de nombreux accidents mortels (Gaucher, Sicard). Contentons-nous ici de remarquer encore une fois que les accidents ne se produisent qu'aux deux ou trois premières injections de l'arsénobenzol et que plus le traitement est prolongé, moins les réactions consécutives aux injections sont intenses, et il y aurait certes plus de raisons

d'accuser le 606 de provoquer la mithridatisation de l'organisme que sa sensibilisation. Nous ne discuterons pas ici la question de l'anaphylaxie au salvarsan et nous terminerons en disant que bien des cas de « sensibilisation » de l'organisme relèvent d'un processus très différent : celui du retard à l'élimination du médicament.

Il est de notion courante et banale que les trypanosomes des affections humaines et animales acquièrent à la longue, quand ils sont soumis à l'action de doses *faibles* d'arsenic, une résistance très nette, mais jamais absolue, à cet agent thérapeutique, et que cette propriété, qui ne gêne point leur évolution dans des proportions notables, se transmet héréditairement à leurs descendants, bref, qu'il peut exister des *races* de trypanosomes *arséno-résistants*. Il était intéressant de vérifier ce fait avec le salvarsan : le travail a été accompli par Mlle Margulies qui a démontré que le 606 peut conférer aux trypanosomes et aux spirilles du rat la propriété arséno-résistante. Mais certaines espèces sont réfractaires à cette arséno-résistance et parmi celles-ci, il est noté les spirilles de la fièvre récurrente et les spirochètes de la syphilis. Cette constatation, comme le remarque Pellier (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1910, p. 571), ruine l'hypothèse que les insuccès du 606 dans les syphilis graves sont dus à l'arséno-résistance du tréponème.

D'ailleurs, MM. Gaucher et Guggenheim terminent une de leurs communications à la Société médicale

des hôpitaux de Paris (23 février 1911), par la conclusion suivante : « Dans les conditions actuelles du traitement antisyphilitique, même après plusieurs injections de sels arsenicaux (hectine ou 606), il n'y a pas à redouter d'arséno-résistance. »

Notons que, cette arséno-résistance fût-elle démontrée, ce ne serait point un vice redhibitoire amenant à repousser l'usage des arsénobenzols. Obermiller n'a-t-il point donné *in vitro* la mercurio-résistance des tréponèmes? Le mercure n'a point été abandonné de ce fait, et s'il existe des cas de lésions syphilitiques rebelles au mercure et guéries par le 606, la réciproque n'est point vraie, ainsi que le démontre la pratique journalière (quoi qu'on en ait dit à propos des neuro-récidives).

Quant à la dernière objection, l'accumulation du médicament dans l'organisme, elle avait surtout de l'importance alors que la majorité des médecins pratiquaient des injections intra-musculaires. Avec l'injection intra-veineuse, l'élimination très rapide permet d'être moins timoré, toutes réserves étant faites naturellement sur l'état des reins et du foie, dont il est *nécessaire* de vérifier le parfait fonctionnement avant d'entreprendre une cure de salvarsan. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur ce point en étudiant l'intervalle convenable à conserver entre deux injections.

1° Doses fortes

Répéter les injections en employant les doses nécessaires pour recevoir du médicament tout ce qu'il peut donner, c'est-à-dire les doses « normales » (Leredde) de 1 centigramme de salvarsan, 1 cgr. 1/2 de néosalvarsan, par kilogramme de poids du corps, c'est suivre la technique même que conseille Erlich, celle qui, suivant ses expériences, permet d'obtenir *en série* la guérison des lésions et, sans doute, la guérison de la syphilis.

Et les résultats thérapeutiques obtenus ainsi furent parmi les meilleurs : les cas de guérison apparente ne se comptent plus et beaucoup d'auteurs pensent bien avoir atteint, chez leurs malades, la guérison définitive. Il est de notion courante maintenant qu'il ne suffit pas d'injecter *du salvarsan* à un malade pour espérer le guérir, mais que le plus important facteur de stérilisation est la *dose* de médicament injectée. Ne pas atteindre chez un malade la dose nécessaire, c'est faire œuvre mauvaise, ainsi que nous le verrons en critiquant la méthode des doses faibles.

Mais il ne suffit pas d'injecter une dose totale élevée, il faut aussi atteindre rapidement ce résultat, si l'on veut, surtout à la période du chancre, juguler, puis stériliser l'infection et l'emploi de doses fortes répétées est nécessaire. C'est en partant de ce principe qui est bon, « frapper fort et vite », que les

auteurs employant ce procédé *faisaient leur première injection à la dose normale ou proche de cette dose*, ce qui est mauvais.

Toute médaille a son revers.

Que l'on se reporte aux communications faites à l'époque où cette méthode était en honneur, et l'on verra que si les résultats thérapeutiques étaient excellents, si dans les statistiques le nombre de malades ne présentant plus d'accidents depuis leur traitement était, de l'avis unanime, incomparablement plus élevé qu'au temps où on employait le mercure — c'est aussi le moment où, de toutes parts, étaient publiées des observations d'accidents bénins, sérieux ou graves — et à côté des guérisons apparentes, des réinfections, apparaissaient aussi des cas de morts, qui semblaient ne s'expliquer que par l'intoxication arsenicale ; des cas de jeunes gens, forts, vigoureux, exempts de toutes tares, porteurs seulement d'un chancre qui, après la première, la seconde injection présentaient soudainement des accidents épileptiformes suivis de coma que terminait la mort dans presque tous les cas !

C'était aussi l'époque où, autour du nouveau médicament, s'engageaient des polémiques passionnées. Les partisans ne voyaient ou ne voulaient voir que les résultats obtenus, les adversaires ne voyaient ou ne voulaient voir que les accidents observés, et si les uns portaient aux nues le salvarsan, les autres le considéraient comme un agent dangereux, un « poison violent du système nerveux ».

Maintenant que ces luttes sont calmées, que l'on en est arrivé à ce que Castaigne appelle « la période de critique équitable », maintenant surtout que les médecins sont avertis par l'expérience, une notion se dégage nettement de toutes ces discussions : c'est que la *dose du début était trop forte*, c'est qu'il est dangereux de commencer le traitement par une dose tant soit peu élevée. Quand bien mieux ces discussions n'auraient abouti qu'à ce résultat, il en faudrait encore remercier les adversaires du salvarsan.

Nous verrons, en étudiant les cas d'encéphalite hémorragique, quelle explication il faut donner, logiquement, de ces accidents, l'importance qu'il faut accorder aux lésions du système nerveux et de ses enveloppes et cela dès la fin de la période primaire de la syphilis, et aussi, conséquence inéluctable, la prudence avec laquelle il faut débuter dans un traitement de la syphilis par les arsénobenzols.

Retenons seulement cet enseignement : c'est que les doses « normales » sont nécessaires pour stériliser la syphilis, — c'est que ces doses ne doivent être atteintes que progressivement.

2° Doses faibles

Mais à l'époque où se passaient ces discussions, la majorité des médecins et des syphiligraphes employant le salvarsan, furent surtout frappés par l'importance et la fréquence des accidents, et, afin

d'appliquer l'axiome médical : *Primo non nocere*, ils trouvèrent que diminuer les doses c'était diminuer les chances d accidents. La mode fut alors de ne faire aux malades que des injections à doses faibles mais longtemps répétées, et il est juste de remarquer que les accidents qui avaient fait abandonner la méthode précédente devinrent moins nombreux.

Cependant, on aurait déjà pu prévoir les résultats de ces doses faibles prolongées, si l'on avait consulté les travaux d'Ehrlich et Hata dont les conclusions se sont enfin du compte trouvées exactes, ce qui prouve avec quelle rigueur scientifique elles avaient été posées dès le premier jour.

Ces deux auteurs en effet établissent que des doses faibles de salvarsan (0,005 par kilogramme et même au-dessous) *pouvaient* détruire les spirochètes dans les lésions syphilitiques du lapin, mais *inconstamment*, et que si l'on voulait obtenir *en série* cette destruction, il fallait s'élever à des doses plus élevées (0,01 par kilogramme).

Ces constatations appliquées à l'homme ont été vérifiées : les résultats en effet du traitement à doses faibles *parurent* excellents dès l'abord.

Mais cette méthode n'est point à l'abri de toute critique. En effet, comme l'a bien établi Leredde (1), elle est dangereuse, imprécise et non curative en série.

1. Leredde, *Les règles du traitement par l'arsénobenzol et la question de doses*. (Société de médecine de Paris, 1912.)

Elle est dangereuse. — Les doses diminuées conseillées par les promoteurs de cette méthode varient, comme nous l'avons vu, de 0 gr. 20 à 0 gr. 50 de salvarsan, de 0 gr. 30 à 0 gr. 60 de néosalvarsan. Or la dose initiale est encore trop forte et un certain nombre de ces cas de morts par encéphalite hémorragique sont survenus dans ces conditions (cas de Campbell, 0 gr. 30, 606 ; Balzer et Mlle Condat, 0 gr. 30, 606).

Elle est imprécise. — Le praticien qui ne soigne pas les syphilitiques en grand nombre et est obligé de se rapporter à l'opinion des auteurs autorisés, n'osera, encore moins que le syphiligraphe, élever les doses par crainte d'accidents qu'il ne connaît que par les publications. Il emploiera l'arsénobenzol à doses quelconques et le résultat sera qu'il supprimera les accidents actuels de ses malades, mais qu'il ne les guérira pas.

Elle n'est pas curative en série. — Les résultats qu'elle donne sont, en somme, comparables à ceux du traitement mercuriel à mêmes doses fortes. On sait que les syphilitiques arrivés à la quatrième année de leur traitement mercuriel ont encore un Wassermann positif avec une grande fréquence. Le fait se retrouve avec le salvarsan à doses faibles : M. Sicard (1) chez un malade où le signe d'Argyll Robertson décelait seul une syphilis nerveuse latente,

1. Sicard, *Société médicale des hôpitaux*, 1912.

n'a pu arriver à atténuer la séro-réaction après un traitement de 22 injections hebdomadaires de 606 ; or la dose avait été chaque fois de 0 gr. 20.

Ce n'est pas tout, et les partisans des doses faibles ont bien dû reconnaître qu'avec la technique qu'ils emploient, ils observent plus qu'avec tout autre des récidives et des neuro-récidives, que d'autres accidents peuvent apparaître, singuliers, prenant des aspects chancriformes et soulevant par lui-même la si importante question des réinfections, qu'enfin il semble bien que la syphilis insuffisamment traitée par un médicament extrêmement actif, soit changée, prenne une allure qu'on ne lui connaissait pas, qu'il se soit ainsi créé (par analogie avec la syphilis alcoolisée) une syphilis salvarsanisée.

Nous allons envisager successivement tous ces points.

Les récidives

« L'observation des syphilitiques soumis au traitement mercuriel démontre qu'*un traitement prolongé n'a jamais la valeur d'un traitement énergique* ». Cette remarque est applicable à l'arsénobenzol. En effet, le professeur Gaucher et Lévy-Fraenkel (1) ont récemment publié dans *les Annales des maladies vénériennes* une observation qui, à

1. Gaucher et Lévy-Fraenkel, *les Récidives de la syphilis après le traitement par le 606* (*Annales des maladies vénériennes*, janvier 1913).

cet égard, est typique : il s'agit d'un malade atteint de syphilis maligne chez lequel, à une injection à dose inconnue, ont succédé deux injections à 0 gr. 20 et deux injections à 0 gr. 30. Non seulement la gomme que présentait le malade n'a pas guéri, mais une éruption de syphilides ulcéreuses est apparue. Notons que le mercure n'a pas non plus guéri le malade. Et cependant, s'il est un cas où un traitement intensif est indiqué, c'est bien celui d'une syphilis maligne !

Dans le même travail, les deux auteurs précités publient des cas de malades atteints de chancre et ayant tous récidivé dans les six mois et demi qui ont suivi la dernière injection : relevons quelques doses : n° 1 = 0 gr. 30 + 0 gr. 40 + 0 gr. 50 ; N° 5 = 0 gr. 15 + 0 gr. 30 + 0 gr. 30 ; N° 12 = 0 gr. 30 + 0 gr. 30 + 0 gr. 30 ; N° 71 = 0 gr. 50 + 0 gr. 50 ; N° 72 = 0 gr. 50 + 0 gr. 50 + 0 gr. 30. « Ce sont là des doses suffisantes ». Le résultat prouve plutôt le contraire. Et que dire du cas n° 35, malade atteint de chancre ayant reçu 12 injections à 15 centigrammes et présentant au bout de huit mois une iritis ?

Les cas de récidives publiés après traitement à doses faibles sont extrêmement nombreux.

Rappelons le cas de Hudelot et Jolivet (1) concernant une syphilis acquise récidivante malgré des cures répétées de 606 chez une malade présentant

1. Hudelot et Jolivet, *Société de Dermat. et Syph.*, 7 déc. 1911.

des stigmates de syphilis héréditaire. En quoi consistaient ces cures répétées ? La première comprit 3 injections intra-veineuses de 0 gr. 30 de salvarsan, séparées par des intervalles excédant toujours dix jours et les accidents reprirent moins d'un mois après la dernière injection. La seconde cure fut de 3 injections intra-veineuses à 0 gr. 40 chacune et la récidive revint après six mois.

Citons enfin les cas de Brocq, Fernet et Françon (1), de Thibierge (2) de Du Bois (3), de Bodin (4), de Scholtz, de Kœnigsberg (5), de Gaucher (6).

Kannengiesser, dans la clinique du professeur Zinsser, à Cologne, donne 25 o/o de récidives après traitement à doses faibles. Aussi tous ces auteurs dénient au 606 le pouvoir de stériliser la syphilis.

Comme le dit le professeur Gaucher, si le 606 « blanchit » un syphilitique, il ne le guérit pas. Ce qui est aussi vrai pour le mercure à doses analogues.

L'espoir de ces auteurs de stériliser la syphilis a été déçu, leur espoir d'éviter les accidents mortels a été déçu. Bien plus, ils ont provoqué des accidents presque inconnus, nouveaux : les neuro-récidives. De là une amertume, en apparence bien justifiée,

---

1. Brocq, Fernet et Françon, *Société de Dermat. et Syph.*, n° 9, 1912.

2. Thibierge, *Société médicale des hôpitaux*, 1er mars 1912.

3. Du Bois, *Bulletin de la Société franç. de Derm. et Syph.*, n° 8, 1912.

4. Bodin, *Bulletin de la Société franç. de Derm. et Syph.*, 2 fév.

5. Scholtz, *Deutsch. med. Woch.*, n° 7, 1912.

6. Gaucher, *Insuffisance du 606*. Académie de Médecine, 10 oct. 1911.

contre cet agent médicamenteux qui promet beaucoup et tient peu.

Qu'est-ce donc que la neuro-récidive ?

Les neuro-récidives

La définition en est malaisée dès l'abord, car certains auteurs font rentrer sous cette dénomination quelques accidents qui, à notre sens, ne sont point de vraies neuro-récidives.

Éliminons-les d'abord : ce sont des accidents frappant le système nerveux central ou les nerfs périphériques, surtout crâniens, et qui surviennent dans les jours qui suivent les injections de salvarsan ou de néo-salvarsan. C'est ce caractère de précocité d'apparition qui doit les faire distinguer des accidents tardifs que sont les vraies neuro-récidives : ces « neuro-réactions » (Audry), ces méningo-réactions produites par « heurt arsenical » (Sicard), ces « neuro-récidives précoces » (Ehrlich et Bénario), sont pour nous des réactions de Herxheimer retardées et c'est avec cette dernière que nous les étudierons.

Il faut entendre par neuro-récidives, les accidents frappant électivement le système nerveux central ou périphérique, à une époque éloignée des injections de salvarsan (un mois au minimum), et guérissant totalement ou partiellement sous l'influence d'un traitement antisyphilitique quel qu'il soit, pourvu qu'il soit bien conduit.

Ces neuro-récidives ne sont point un accident nou-

veau dans l'histoire de la syphilis et il existe déjà un certain nombre d'observations *publiées*, nous insistons sur ce point, de pareilles éventualités s'étant produites lors du traitement mercuriel.

Citons en quelques-unes récentes : Saüger (1), Wilbrand-Stälin (2), Stümpke (3), Kownatzky (4), Assmann (5), Nonne, Oppenheim, Thalmann, Klamroth, Wolff (6), Bénario (7) ; Fournier et Mauriac en France.

Mais ce qui a frappé surtout les auteurs modernes, c'est le nombre vraiment considérable de cas récents qui viennent d'être observés. Journellement encore de nouveaux cas sont publiés, et cette augmentation de fréquence coïncide avec l'emploi, dans le traitement de la syphilis, des arsénobenzols.

De là à dire que le salvarsan avait une action neurotoxique, une neurotopie qui le rendait dangereux, il n'y avait qu'un pas. Il fut rapidement franchi : de là les discussions passionnées de Finger (8),

---

1. Saüger, *Neurolog. Zentralbl.*, 1911, n° 14.
2. Wibrand-Stälin, *Jahrb. d. Hamb. Staatskr.*, 1895-1896.
3. Stumpke, *Deut. med. Woch.*, 1912, n° 4.
4. Kownatzky, *Münch. med. Woch.*, 1911, n° 25.
5. Assmann, *Deut. med. Woch.*, 1911, nos 35 et 36.
6. Wolff, *Ueber Syphilitische Neuro-rezidive, insonbesonderd-solche nach Quecksilberbehandlung* (*In* travail d'Obermiller. Traduct. française, *Annales des malad.vén.*, 1913, nos 5 et 6).
7. Bénario, *Zur Frage der Neuro-rezidive* (*ans dem. Institut für experiment. Therap. in Frankf. A. M.*). *Zur Statistik und Therapie der Neuro-rezidive unter Salvarsanbehandlung* (*Münch. med. Woch* , n° 14, 1911).
8. Finger, *Die Salvarsanbehandlung der Syphilis* (*Wiener Klin. Woch.*, 1911, nos 27 et 28). *Zur Frage der Neuro-rezidive* (*Wiener. med. Woch.*, nos 11, 1912). *Noch einmal die Frage der Neuro-rezidive* (*Wiener med. Woch.*, n° 1, 1912).

partisan de la théorie toxique, et de Bénario défendant les idées de son maître Erhlich.

Actuellement, les idées des syphiligraphes et des médecins, sont à peu près fixées : à la presque unanimité, les neuro-récidives sont considérées comme des accidents de nature syphilitique, mais l'on discute encore sur leurs causes.

Et tout d'abord, les neuro-récidives sont-elles vraiment plus fréquentes depuis l'emploi du salvarsan ?

Les statistiques donnent des résultats discordants :

Ravaut (1) donne en 1903, 67 o/o de neuro-récidives pour 84 o/o en 1912.

Finger et Mucha en ont observé 44 cas sur 528 malades traités.

Dœsseker (2) (statistique de Jadassohn), 13 sur 457 cas.

Audry (3), aucune sur 146 malades et, plus tard, 8 pour 160 malades. Or, aucun de ces malades n'avait reçu un milligramme de salvarsan ou de tout autre arsenical : « Voilà une étrange coïncidence ! »

Leredde (4), aucune sur plus de 200 malades.

Von Zeissl (5), aucune sur 279 cas personnels.

Pour ne citer que ces exemples, nous verrons tout

---

1. Ravaut, *Presse médicale*, 2 mars 1912.
2. Dœsseker, *Correspondances. Btatt. f. Schweitzer Aertze*, 1912, nos 2 et 3.
3. Audry, *Province médicale*, no 44, 1911 et *Annales de Dermat. et Syph.*, 1911, p. 397.
4. Leredde, *Traitement de la syphilis*, *loc. cit.*
5. V. Zeissl, *Berliner Klin. Woch.*, no 40, 1911.

à l'heure que ces discordances s'expliquent aisément : la neuro-récidive étant un accident syphilitique, s'observe d'autant moins souvent que le traitement a été plus énergique, c'est-à-dire que le malade a été traité à des doses se rapprochant plus de la dose normale.

Nous avons bien en général des statistiques portant sur des malades traités depuis le salvarsan, mais auparavant ? Sous quelles proportions dans la syphilis non traitée ? dans la syphilis traitée par le mercure ? Si les cas publiés récemment sont si nombreux, n'est-ce pas aussi parce que la question est d'actualité ?

Von Zeissl pense même que les accidents nerveux précoces de la syphilis, sont beaucoup plus fréquents que bien connus, et qu'ils s'observent plus souvent chez les malades mercurialisés que chez ceux qui n'ont reçu aucun traitement.

Cette fréquence des accidents « normaux » de la syphilis à été rappelée dernièrement par beaucoup d'auteurs ; rappelons le travail de Bénario (1) juxtaposant à chaque cas de neuro-récidive « toxique » de Finger, un cas analogue où le salvarsan n'a pu jouer aucun rôle, et beaucoup de spécialistes viennent affirmer que ces accidents étaient inconnus, méconnus plutôt, parce qu'on ne les recherchait pas : tels Chaillous (2), montrant la fréquence de la névrite optique

---

1. Bénario, *Berliner klin. Woch.*, n° 25, 1911.
2. Chaillous, *Société d'Ophtalmologie de Paris*, février 1912.

pour laquelle « l'examen ophtalmoscopique est le seul signe clinique indiquant une localisation du tréponème au niveau des méninges (Ravaut). Rigaud (1) donnant d'après la statistique du professeur Escat, de Toulouse, 10,4 o|o de labyrinthites précoces et tardives « chiffre bien supérieur, certainement, à ce qu'imaginent beaucoup de syphiligraphes et un certain nombre d'oto-rhino-laryngologistes ».

Ceci étant posé, nous avouons croire à une réelle, mais légère augmentation du nombre de ces cas, en raison des vues théoriques que nous exposerons tout à l'heure.

Il n'entre point dans nos intentions, de faire des neuro-récidives une étude détaillée et complète. Nous allons seulement exposer assez rapidement les arguments sur lequels on se fonde pour affirmer la nature syphilitique de ces accidents :

1° *Leurs conditions d'apparition.*

L'immense majorité des neuro-récidives survient dans les syphilis *récentes*, tout à fait à la fin de la période primaire, surtout à la période secondaire, dans les syphilis fortement généralisées, et spécialement dans les cas de syphilis graves, succédant en particulier à des *chancres céphaliques* (Bayet, Bénario, Werther) c'est-à-dire à un moment où le système nerveux est touché avec une fréquence considérable. Ravaut n'a-t-il pas montré qu'à la période secon-

1. Rigaud, *Annales de Dermat. et de Syph*, 1912, p. 720.

daire 67 o/o des malades avaient une réaction de leur liquide céphalo-rachidien ? (1)

Quant à l'influence de la localisation céphalique du chancre sur la fréquence et la précocité des lésions nerveuses, elle n'est plus à démontrer.

Dans les observations où elle a été recherchée, *la réaction de Wassermann s'est presque toujours montrée positive* au moment de la survenance de la neuro-récidive.

2° *Date.*

D'une façon générale, la neuro-récidive apparaît entre deux mois et six mois (en moyenne), après la dernière injection de salvarsan, donc après un laps de temps assez considérable pour que l'élimination du produit arséno-benzolique soit, sinon complète, du moins réduite à des traces infinitésimales. Il est donc impossible de parler de toxicité dans ces conditions. De plus, l'organisme n'étant plus imprégné par le médicament, c'est bien le moment où les spirochètes échappés à la destruction peuvent librement repulluler.

3° *Leurs localisations.*

Les neuro-récidives peuvent frapper le cerveau et surtout ses enveloppes et donner le tableau d'une méningite syphilitique aiguë, ou d'une encéphalite aiguë.

Elles frappent avec le maximum de fréquence les nerfs crâniens, rarement isolément, le plus souvent

1. P. Ravaut, *Le Liquide céphao-rachidien des sphylitiques en période secondaire,* Société médicale des hôpitaux, 9 octobre 1903.

par groupes, qui sont composés de troncs nerveux, compris dans une même région anatomique, et particulièrement ceux dont les gaines méningées sont le plus développées et ceux qui ont à fournir dans le crâne osseux un trajet prolongé.

Elles peuvent atteindre la moelle, soit isolément, (paraplégies), soit concurremment avec le cerveau (méningo-encéphalo-myélites). Nous en verrons un cas remarquablement net quand nous étudierons les cas de mort.

Elles peuvent atteindre enfin les nerfs rachidiens. Le fait est beaucoup plus rare et Obermiller (1) en prend acte pour affirmer « que le salvarsan a une prédilection pour certains nerfs, comme par exemple le plomb en a pour certains nerfs rachidiens ».

4° *Leurs symptômes.*

Laissant de côté les méningites, les encéphalites et myélites, relativement rares, nous insisterons surtout sur la façon dont se présentent en clinique les neuro-récidives les plus fréquemment observées, c'est-à-dire celles qui frappent les nerfs crâniens. Longtemps après la dernière injection de salvarsan, apparaît une céphalée d'importance variable, souvent très intense, qui s'accompagne bientôt d'une paralysie ou d'une parésie d'un nerf crânien, ou d'un groupe de nerfs anatomiquement rassemblés. Ainsi pour le nerf optique, la vision seule n'est pas atteinte, mais

1. Obermiller, *Loco. citato.*, Traduction Hügel, p. 355.

il y a toujours association de la paralysie ou de la parésie auto-motrice ou sensorielle (quatrième, sixième, troisième.) Ainsi Frœnsner (1) publie un cas de polynévrite atteignant les deuxième, cinquième, sixième, septième, huitième, neuvième paires. L'aspect clinique est donc celui d'un *processus de méningite diffus de la base.*

5° *Leur anatomïe pathologique.* — Dans les cas où les neuro-récidives se sont terminées par la mort et où l'autopsie a été pratiquée, les lésions trouvées étaient des *lésions syphilitiques en activité.*

Durant la vie, de Lapersonne, Léri, Coutela, Rochon-Duvignaud, examinant à l'ophtalmoscope des yeux de malades présentant des neuro-récidives optiques, notent expressément qu'il ont trouvé des signes d'*inflammation franche*, et non point les lésions d'atrophie des névrites toxiques.

6° *L'état du liquide céphalo-rachidien.* — Les modifications du liquide cérébro-spinal (lymphocytose, hyperalbuminose, hypertension, séro-réaction) sont de règle dans les ponctions lombaires faites à ces malades. Elles corroborent donc bien les lésions méningées (2).

Rappelons que si la lymphocytose a pu être cons-

1. Frœnsner, *Aertzlicher Verein zu Hamburg*, 25 avril 1911 et *Berl. Klin.* Woch., n° 34, 1911.

2. Nesseir dit même (*loc. cit.*) que le spirochète aurait été trouvé, exceptionnellement il est vrai, dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de neuro-récidives.

tatée en cas de névrite très localisée (névrite optique, de Lapersonne) il est par contre fréquent de la voir faire défaut dans certains cas de névrites de nerf acoustique (labyrinthe, nerfs cochléaire ou vestibulaire).

Quant à la présence de l'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien, signalé en particulier par Ravaut, nous avons vu ce qu'il fallait en penser quand nous avons étudié la toxicité du salvarsan.

7° *Influence du traitement antérieur.* — L'immense majorité des cas de neuro-récidives publiés, montre que les doses, soit de mercure, soit de salvarsan, absorbées par le malade sont faibles, insuffisantes certainement pour stériliser la syphilis. Il est donc une règle certaine, c'est que ces malades ont été *insuffisamment traités.* Ici encore, il s'agit de doses faibles, et le médecin n'a obtenu chez son malade que la *sterilisatio fere absoluta* dont nous allons voir tous les dangers.

Nous verrons cependant que deux auteurs, en particulier, ont accusé les fortes doses de produire les neuro-récidives.

8° *Influence de traitement ultérieur.* — La guérison des neuro-récidives par les traitements antisyphilitiques vient corroborer encore cette notion que les malades ont été insuffisamment traités. (Preuve par l'absurde, d'Émery.) Or, et ce point est capital, s'il s'agit de névrite toxique, pourquoi guérit-elle par le

mercure et l'iodure? Il faudrait alors, comme le remarque Audry, accorder au mercure une action antitoxique jusqu'ici inconnue. Et si c'est une névrite arsenicale, pourquoi guérit-elle par le salvarsan ? Or, il est bien prouvé maintenant (voir Bayet, Desneux et Dujardin (1) et Géronne et Gutmann (2), Spiethoff (3) que le salvarsan guérit plus rapidement les neuro-récidives que le mercure.

Cependant, si les neuro-récidives sont susceptibles de guérir totalement par un traitement antisyphilitique énergique, il est nombre de cas où les lésions ont été plus profondes, soit que l'on ait craint de traiter énergiquement le malade, en particulier par le salvarsan, soit que le traitement ait été appliqué trop tardivement, et les neuro-récidives laissent à leur suite des séquelles ; elles ont même causé des cas de mort, par exemple le cas de Hrdliczka (4) attribué par l'auteur à l'intoxication, et que Ehrlich montre être dû simplement à l'insuffisance de traitement avant et surtout après l'apparition de la complication.

9° Enfin, il n'existe pas une observation de malade non-syphilique traité par le salvarsan, qui ait présenté une « neuro-récidive ». Et à ce propos, il est intéressant de remarquer avec Tissier que, sur un

---

1. Bayet-Desneux et Dujardin, *Société de dermat. et syph.*, 6 juillet 1911.
2. Géronne et Gutmann, *Berlin. Klin. Woch.*, n° 11, 1911.
3. Spiethoff, *Münch. med. Woch.*, 1912, n°s 20-21.
4. Hrdliczka, *Wiener Klin. Woch.*, n° 21, 1911.

un millier de cas d'empoisonnements observés à Manchester à la suite d'ingestion de bière arsenicale, jamais le nerf optique n'a été touché.

Il est donc à peu près universellement admis à l'heure actuelle que les neuro-récidives sont de pures récidives syphilitiques, à peu près pour tout le monde aussi, à point de départ méningé, d'où leur appellation fréquente : *méningo-récidives.*

Quant à leur cause, l'accord n'existe plus entre les médecins, et un certain nombre de théories ont été édifiées pour l'éclaircir.

Deux théories surtout sont en présence : la théorie toxique, la théorie syphilitique, quelques opinions mixtes les réunissent.

Théorie toxique. — Sous l'impulsion de Finger, son assistant, Mucha, Buschke, Kreibich, Mülzer et, en France, de Gaucher, Lévy-Bing, Nicolas, Fage, Renault, la théorie suivante a pris naissance :

Le salvarsan est un produit neuro-toxique. Il frappe avec prédilection les nerfs craniens, ce qui est une manifestation des localisations électives des principaux poisons du système nerveux. Aussi, depuis son emploi, les névrites toxiques sont-elles beaucoup plus fréquentes.

Conclusion thérapeutique : abandonner ce médicament.

Théorie d'Ehrlich. — Par suite de dispositions anatomiques défavorables et qui sont spécialement :

le passage des nerfs (surtout craniens) dans des canaux osseux très étroits où ils sont mal irrigués, certaines parties du corps ne sont point soumises à une imprégnation totale du salvarsan au même titre que les autres. Les spirochètes qui sont cantonnés en ces points échappent à la destruction qui frappe tous les autres ; ils forment ainsi des « nids » qui restent virulents, et où, quand l'organisme ne sera plus sous l'influence d'un médicament antisyphilitique, l'activité pathologique reprendra, donnant ainsi naissance à des « mono-récidives », suites de la stérilisation incomplète de l'organisme.

Conclusion thérapeutique : employer énergiquement le salvarsan, surtout lors de l'apparition d'une neuro-récidive.

Théorie de Wechselmann. — Une théorie sensiblement analogue a été soutenue par Wechselmann : selon lui, les foyers syphilitiques sont mal irrigués : ils sont le siège de lésions d'endartérite, de thromboses, et comprennent des tissus de nouvelle formation à vascularisation presque inexistante. Ils ne reçoivent donc au cours du traitement que des traces de salvarsan, insuffisantes pour détruire les spirochètes, aptes au contraire à exercer une certaine irritation biologique. Les neuro-récidives sont l'expression clinique de ces « récidives de foyers ».

Conclusion thérapeutique : nécessité d'un traitement prolongé.

Théorie de Bayet et Sabrazès. — Les neuro-réci-

dives, réviviscences favorisées par un traitement arsénical insuffisant, sont imputables à une stérilisation si rapide de l'organisme que celui-ci perd le bénéfice de son immunité spontanée vis-à-vis de l'infection et se trouve désarmé en présence de ces foyers méningés persistants. Cette explication cadre bien avec l'explication chimio-thérapique d'Ehrlich (Dresde, 11 mai 1911) : la neuro-récidive est l'expression d'une *sterilisatio fore absoluta* demeurant susceptible d'être complétée par un traitement intensif (Emery).

La conclusion thérapeutique est la même que celle d'Ehrlich, et ces auteurs donnent l'explication suivante de la fréquence des neuro-récidives : cette conception « permet de comprendre pourquoi les neuro-récidives ne se produisent que rarement au cours d'un traitement mercuriel, trop peu actif pour amener l'état de *sterilisatio fere magna* que donne parfois l'arsénobenzol » (*Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 6 juillet 1911).

Théorie de Géronne et Gutmann. — Le 606 n'est point neurotrope, car les accidents qu'il provoque ne ressemblent nullement aux accidents toxiques de l'atoxyl et de l'arsacétine ; ce sont bien des accidents syphilitiques. Mais si le salvarsan ne détermine pas de lésions profondes, il agit cependant sur le système nerveux, en rendant cette partie de l'organisme moins apte à repousser les attaques des spirochètes épargnés par les injections, en créant un lieu de

moindre résistance, un point d'appel pour la syphilis. C'est ce qu'ils appellent la « syphilis traumatique » (1).

Théorie de Ravaut. — Elle est très voisine de la précédente et basée sur l'état de liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en cause. Le 606 n'est pas neurotrope ; si le malade est, au point de vue méningé, absolument intact, il supportera parfaitement le salvarsan. Dans le cas contraire, le 606 réchauffe, réactive la lésion et la neuro-récidive se produira. Donc, pour lui, le salvarsan n'est neurotrope que s'il y a syphilis.

Récemment (2) cet auteur complète : admettant la théorie des foyers isolés de spirochètes, il pense que ces foyers ont été enkystés à la suite d'un traitement initial trop violent qui a produit autour d'eux une telle réaction que le tréponème, à l'abri, reste latent au sein des tissus. « Il se réveillera d'autant plus volontiers que le traitement sera interrompu trop tôt, ou sera insuffisant ; d'autre part, il ne peut être atteint dans la suite que par un traitement prolongé ». Et il conclut : pour éviter les neuro-récidives, il faut : un traitement initial peu violent, un traitement prolongé.

Théorie de Trünmer. — Résumons là en quelques lignes : lorsque apparaissent les neuro-récidives, le Wassermann est presque toujours positif : il y a à

1. Berlin, *Klin. Woch.*, n° 11, 1911.
2. *Presse médicale*, 13 septembre 1913.

ce moment une véritable crise qui marque la lutte de l'organisme aux prises avec le spirochète, au bout de laquelle triomphe, soit le salvarsan et le malade est guéri, soit le tréponème et le neuro-récidive se produit (?).

De ce qui précède, qu'allons-nous conclure ?

Que les neuro-récidives sont bien des accidents syphilitiques, qu'elles sont dues d'une récupération de la virulence momentanément atténuée chez certains spirochètes à la suite d'un traitement insuffisant, soit parce qu'il a été institué à doses trop faibles, soit parce qu'il n'a pas été suffisamment prolongé.

Que, pour les guérir, il faut instituer un traitement énergique. Que, pour les éviter, il faut un traitement plus actif que celui qui a été suivi chez les malades où les accidents ont apparu, et pour rendre ce traitement plus complet, nous pensons qu'il faut en augmenter la puissance en augmentant les doses plutôt que la durée. Nous allons voir, en effet, que les récidives et les neuro-récidives ne sont point les seules éventualités auxquelles le traitement à doses faibles expose les malades.

Les accidents chancriformes et les réinfections

Nous venons d'étudier toute une série de faits, récidives ou neuro-récidives, dont le *primum movens* est à coup sûr la non-stérilisation complète de la syphilis dûe à un traitement insuffisant. Ce ne sont

pas les seuls accidents qui relèvent de cette étiologie et aussi de cette pathogénie. Il en est toute une série d'importance clinique, thérapeutique et doctrinale considérable : ce sont les accidents chancriformes dont l'étude est à peu près inséparable de celle des réinfections. Nous pensons actuellement que, pour un certain nombre d'entre eux, on peut invoquer un mécanisme analogue à celui qui a été indiqué pour les neuro-récidives, et qu'a tout prendre, on peut les considérer comme des *cutanéo-récidives*.

Beaucoup de points de leur histoire semblent en effet calqués sur ceux des neuro-récidives.

Comme elles, ce ne sont pas des accidents nouveaux ; comme elles, ils ont été observés avec le mercure ; comme elles, ils semblent plus fréquents depuis la salvarsanothérapie, comme elles, ils n'existent que chez les syphilitiques.

De tout temps, en effet, ils ont préoccupé les syphiligraphes qui, tous, leur ont consacré d'importantes études, (et en particulier Diday), qui ont mis au point la question en donnant de ces accidents des descriptions précises permettant un diagnostic différentiel, qui ont enfin tous insisté sur l'importance de ce diagnostic. Accidents chancriforme signifie récidive, donc non guérison. Réinfection, signifie syphilis nouvelle, donc guérison antérieure. C'est tout le problème de la guérison de la syphilis qui est soulevé par cette discussion et qui était autrefois résolu de la façon suivante : « En réalité, les cas de réinfection syphilitique restent à l'état de faits rigoureusement

possibles, mais absolument exceptionnels » (1) et Fournier dit encore : « Pour ma part, je n'en ai jamais vu ».

Un certain nombre de termes doivent être précisés :

Le chancre redux, ou chancre de retour, est constitué par l'apparition, quelques jours ou quelques semaines après la guérison, du chancre primitif, *sur l'induration qui a persisté, in situ*, par conséquent, d'une nouvelle érosion, qui est le « Sosie de l'érosion primitive « (Fournier) ou d'une ulcération profonde, « faite à l'évidoir ». La syphilis suit malgré tout sa marche normale et l'apparition du chancre redux, qui si répète parfois deux et trois fois (ulcérations récidivantes de cicatrice, de Fournier) n'empêche point les accidents secondaires d'éclater à leur temps habituel. C'est donc, si l'on veut, un accident primaire, que sa localisation *in situ* sur l'induration du chancre précédent, permet de différencier des chancres successifs, multiples, parfois observés.

Les *syphilomes chancriformes*, syphilides indurées chancriformes, pseudo-chancres indurés de récidive de Fournier, sont des accidents secondaires. Ils coïncident le plus souvent avec des accidents cutanés dont le diagnostic n'est point douteux et qui ne peuvent guère en imposer que pour une roséole apparue alors que le chancre n'était point encore

1. A. Fournier, *Traité de la syphilis*. t. I, p. 538.

cicatrisé. La chronologie exacte des lésions cutanées en permet aisément, le diagnostic. Mais parfois, il s'agit d'une papule érosive de syphilis secondaire indurée qui est le seul accident que présente alors le malade.

Parmi les nombreux signes différentiels donnés, Fournier n'en reconnaît aucun qui ait une valeur constante, l'erreur, selon lui, est à peu près fatale et souvent commise.

« Qu'on prenne soin d'analyser en détail, dit Fournier, les quelques cas de *vérole double* qui ont été publiés par divers auteurs, et on restera convaincu que la plupart de ces prétendus chancres de récidive n'étaient, en réalité, rien autre que des syphilides indurées chancriformes simulant le chancre par la particularité spéciale de leur induration. »

Rappelons enfin, qu'il est quelques cas de syphilides tertiaires chancriformes dont le diagnostic ne serait possible, et encore, que par la recherche des spirochètes. Cette recherche négative prendrait alors une certaine valeur, mais qui n'aurait rien d'absolu.

La *superinfection* consiste dans ce fait qu'un malade contracte un nouveau chancre pendant qu'il est en cours de syphilis floride. Quels que soient les doutes que l'on peut avoir en lisant les observations de *superinfectio syphilitica*, il faut se rappeler que les expériences de Finger et Landsteiner et de Neisser sur les singes en ont élucidé la possibilité (Lipchitz (1).

1. Lipchitz, *Archiv. f. Dermat. und Syph.*, 1911, t. 109, p. 3.

Von Veress (1) remarque, à ce propos, qu'on peut rejeter la superinfection quand le malade a eu son premier chancre cinq ou six mois auparavant, puisque la superinfection donne alors une lésion dont le type correspond à la période de la maladie.

La *réinfection* enfin, est la nouvelle syphilis que fait un malade guéri d'une syphilis antérieure : c'est la *vérole double*.

Quoiqu'il en soit, un fait est là, qui est très troublant, c'est la possibilité de voir survenir chez des syphilitiques anciens, ne présentant pas d'accidents depuis longtemps, parfois sans aucune contagion nouvelle possible, une lésion chancriforme unique, avec spirochètes, avec adénopathie satellite caractéristique suivie dans des délais normaux de l'apparition d'accidents secondaires. Est-ce un chancre nouveau ? Est-ce une récidive chancriforme ? Quel critérium invoquer ? Et puis quelle importance non pas tant théorique que pratique prend le diagnostic de réinfection : « Le premier traitement aurait donc été suffisant, puisque le malade a pu se réinfecter ? » ou celui de pseudo-chancre : « Le premier traitement aurait donc été insuffisant, puisque les lésions ont récidivé ? »

Dans le premier cas, la pathogénie est simple et l'explication nette : le malade, débarrassé de son immunité par sa guérison totale, par la disparition de tous ses spirochètes, redevient apte à contracter

1. V. Veress, *Dermat. Woch.*, 1912, nos 2 et 3.

à nouveau la même infection, et comme on le disait autrefois : « Il double sa vérole. »

Mais quelle explication donner des accidents chancriformes? A n'en pas douter, il s'agit de récidive ; mais pourquoi prennent-ils ce type, et pourquoi ont-ils parfois cette évolution qui les fait ressembler à une syphilis nouvelle ?

Divers auteurs ont essayé de répondre à ces questions par des théories qui s'appuient toutes sur ce que l'on sait de l'immensité dans la syphilis.

Finger et Landsteiner ont montré que le type de réaction locale qui fait un syphilitique aux inoculations expérimentales varie avec l'âge de sa syphilis et que l'on peut obtenir ainsi des réactions chancriformes du type primaire, papuleuses du type secondaire, gommeuses du type tertiaire. Il semble, d'après eux, qu'il y ait une immunité acquise du tissu à une lésion.

Neisser, reprenant ces expériences sur les singes, les confirme en grande partie et pour lui, il ne s'agit pas d'immunité quand une réinoculation est négative, mais de maladie.

Presque tous les auteurs qui ont étudié récemment la question semblent admettre l'immunité locale et les théories qu'ils émettent sont très analogues à celles qui ont été proposées pour expliquer les neuro-récidives.

A la suite d'un traitement, trop énergique, dit Ravaut, précoce et énergique, dit Thalmann, insuffisant, dit Neisser, des foyers de spirochètes restent

latents et enkystés au sens des tissus et certaines parties de l'organisme, complètement débarrassées des parasites, ne recevant plus les anticorps que ceux-ci ne peuvent plus mettre en circulation, sont en état d'immunité locale, disent les uns, revenus à l'état de neuf, disent les autres. Quoi qu'il en soit du mécanisme même de cet état, ces parties d'organisme vont réagir à l'infection syphilitique comme un terrain vierge, c'est-à-dire par une lésion du type primaire que suivra tout le cycle habituel de la syphilis.

Cette infection va pouvoir survenir de trois manières : ou bien elle peut être d'origine interne, embolique; des spirochètes, jusque-là enkystés, vont être remis en circulation, atteindront ces parties à l'organisme stérilisées et referont un accident de type primaire — ou bien des foyers latents, cutanés, seront le siège d'une réviviscence, et comme ils sont dans un terrain vierge, ils referont les lésions de la syphilis suivant l'ordre classique — ou bien enfin, c'est une infection d'origine externe, une réinoculation, qui sèmera sur ce terrain en état de réceptivité de nouveau spirochètes.

Qu'en résultera-t-il ? Que le malade sera en état de guérison apparente, avec Wassermann négatif d'abord, puisqu'il refera des accidents, tandis que la séro-réaction redeviendra positive.

Dans le premier cas, il y a, suivant le mot de Friboes, un véritable « chancre interne », et les accidents objectifs seront souvent du type secondaire :

telle semble bien être l'explication des cas de neuro-récidives suivis de roséole (de Azua, Assmann, Mucha, Kallenbach), et aussi celle de certaines roséoles de retour que nous étudierons bientôt.

Dans le second cas, ce sera la récidive chancriforme avec adénopathie satellite et accidents secondaires débutant quarante-cinq jours après elle.

Dans le troisième cas, ce sera la superinfection.

Abandonnons les théories, et revenons aux faits.

Il existe un petit nombre d'observations anciennes de syphilitiques, traités au mercure, qui semblent bien remplir les conditions nécessaires pour pouvoir être considérées comme des cas de réinfection véritable, mais, comme le dit Fournier, ce sont des « exceptions prodigieusement rares ».

Citons, parmi les observations récentes, les cas de réinfection de Milian (1), de Müller (2), le cas de superinfection de Sainz de Aja (3), le cas de chancre redux de Audry (4 *a*) : les cas de récidive chancriforme de Pinkus (5), Fribœs.

Mais depuis que la syphilis est soumise à la salvarsanothérapie, les observations de ce genre se multiplient étrangement. Citons parmi les observa-

1. Milian, *Société de Dermat. et Syphil.*, 4 avril 1910.

2. Müller, *Dermatol. Zeitsch*, 1911, n° 9.

3. Sainz de Aja, *Actas Dermato-Syfiliographicas*, III[e] année, n° 4, avril-mai 1911.

4. Audry, *Annales de Dermatologie*, 1912.

a. Le malade d'Audry a eu deux injections à 0 gr. 60 de 606 de Billon.

5. Pinkus, *Archiv. f. Dermat. und Syph.*, 1912. t. III, p. 213.

tions de chancre redux, celles de Gaucher (1) ; parmi les observations d'accidents chancriformes celles de Ravaut (2), Thibierge (3), Gaucher (4), Friboes (5), Gittings (6), Heim (7), von Veress (8), Bayet, Desneux et Dujardin (9), Schmeller (10), Zimmern (11), Hecht (12), Hanacek (13).

Il semble bien que certain nombre d'observations de réinfection soient indiscutables : tels paraissent bien être les cas de Brocq et Fernet (14), Milian (15). Kufting (16), Bettmann (17), Jeanselme et Vernes (18), Queyrat (19), Gastou et Sanglier-Lamark (20), Stümpke, Stühmer (21).

---

1. Gaucher, *Presse médicale*, n° 40, 1912.
2. Ravaut, *Société médicale des hôpitaux*, 1912, n° 8 et *Presse médicale*, n° 75, 1913.
3. Thibierge, *Idem*.
4. Gaucher, *Annales des maladies vénériennes*, juillet 1912.
5. Friboes, (4 cas), *Dermatol. Zeitschrift*, 1911, n° 6.
6. Gittings, *British med. Journal*, 20 avril 1912.
7. Heim, *Dermat. Centralblatt*, 1911, n° 11.
8. Von Veress, *Dermat. Woch.*, 1912, n^{os} 2 et 3.
9. Bayet, Desneux et Dujardin, *Société de Dermat. et de Syphil.*, 6 juillet 1911.
10. Schmeller, *Berlin. Klin. Woch*, 1912, n° 4.
11. Zimmern, (2 cas), *Deut. med. Woch.*, 1912, n° 36.
12. Hecht, *Deut. med. Woch.*, 1912, n° 15.
13. Hanacek, *Dermatol. Woch.*, 1912, n° 7.
14. Brocq et Fernet, (2^{e} cas), *Société de Dermat. et de Syph.*, 9 novembre 1911.
15. Milian, *Soc. de Derm. et de Syph.*, 9 nov. 1911. — *Soc. méd. des hôp.*, 4 mai 1911, n^{os} 9 et 7 1912.
16. Kufting, *Deut. med. Woch.*, 1911, n^{o} 31.
17. Bettmann, *Dermatol. Woch.*, 1912, n° 8.
18. Jeanselme et Vernes (2 cas), *Soc. de Dermat. et de Syp.*, 9 nov. 1912.
19. Queyrat, *Société médicale des hôpitaux*, 1911, n° 38.
20. Gastou et Sanglier-Lamark, *Société de Dermat. et de Syp.*, 9 nov. 1912.
21. Stühmer, *Münch. med. Woch.*, n° 19, 1911.

D'autres sont plus douteuses : citons seulement celles de Lacapère (1), Brocq et Fernet (2), Cunningham (3), Tissier (4).

La question de la réinfection est de nouveau d'actualité. Nous n'avons point la prétention de chercher à la résoudre, d'affirmer ou d'infirmer les conclusions qu'ont déposées les auteurs des observations ; nous voulons simplement rappeler une remarque faite, croyons-nous, par Ravaut le premier, et qui est d'une importance extrême pour la question qui nous occupe, encore qu'elle soit peu favorable à la réinfection : c'est que les traitements qu'ont suivis les malades présentaient des accidents chancriformes avérés ou des réinfections probables, sont sensiblement les mêmes en durée, comme en intensité.

Exemple : le cas de syphilide ulcéreuse chancriforme de Ravaut, publié à la Société médicale des hôpitaux, a reçu en totalité 1 gr. 80 de sel. Le cas de Kufting « réinfection indiscutable » a reçu en totalité 1gr. 80.

Et encore : le cas de Lacapère, considéré comme pseudo-chancre par A. Renault, a reçu 1 gr. 20. Le second cas, vraiment impressionnant, de Brocq et Fernet, a reçu 1 gr. 20. Celui de Jeanselme et Vernes 1 gr. 30.

---

1. Lacapère, *Soc. de Dermat. et de Syph.*, 9 nov. 1912.
2. Brocq et Fernet (1er cas), *loc. cit.*
3. Cunningham, *Boston med and surg Journal*, 20 juin 1912.
4. Tissier et Blondin, *Traitement de la syphilis*, p. 262.

Et vraiment les doses totales qu'ont absorbées les malades considérés comme réinfectés, c'est-à-dire comme guéris auparavant, ne sont pas considérables : elles varient en général entre 1 gr. 20 et 2 grammes ; c'est vraiment là un traitement dont l'intensité n'est pas très grande : on comprendrait aisément qu'un malade atteint de chancre très récent, à Wassermann encore négatif, puisse être à la rigueur stérilisé par de telles doses, mais un syphilitique secondaire en pleine efflorescence ? Mais les deux syphilitiques tertiaires de Milian réinfectés tous deux après avoir reçu 1 gr. 90 et 1 gr. 70 respectivement.

Le cas de Gastou semble sortir de ce cadre : le malade a en effet reçu en salvarsan comme en néo-salvarsan, une totalité 5 grammes.

Or, si l'on examine ce cas de près, on remarque vite que si le total est élevé, les facteurs ne le sont pas ; en d'autres termes, qu'il a fallu 10 injections de 606 et 2 de 914 pour atteindre ce résultat ; ce qui donne pour chaque injection une dose un peu supérieure : 0 gr. 40.

Et si l'on se reporte aux observations de cas de réinfection, on voit que toujours les *doses ont été faibles :* 0 gr. 30 + 0 gr. 40 + 0 gr. 50 dans un cas, 0 gr. 20 + 0 gr. 33 + 0 gr. 40 + 0 gr. 40 dans un autre, 0 gr. 30 + 0 gr. 40 + 0 gr. 50 + 0 gr. 50 dans un troisième. Un seul malade a été traité à la dose « normale », c'est celui de Kufting qui a reçu 3 injections à 0 gr. 60 ; mais ces 3 injections ont été séparées par des intervalles de trois semaines envi-

ron. Peut-on réellement considérer de tels traitements comme très énergiques ? Et que dire du titre du travail de Friboes : *Sur les pseudo-chancres, après traitement intensif, dans les premiers stades de la syphilis*, quand on se reporte à ses observations : l'une concerne un malade qui a reçu « une cure de calomel de un mois » et qui fait une récidive sous forme de chancre de l'omoplate; l'autre, un malade qui a eu un « traitement mercuriel faible » sous forme de pilules de tannate de mercure, puis 2 injections de salvarsan, toutes deux à 0 gr. 30 et séparées par un intervalle de vingt-deux jours ! Le récidive chancriforme siégeait sur l'avant-bras. Et comme il est curieux de constater (comme le fait Ravaut) que sur 4 cas de lésions pouvant en imposer pour des réinfections, 2 seraient des réinfections extragénitales !

Sans vouloir creuser davantage la question de la réinfection et des récidives chancriformes et prendre nettement parti pour l'une ou pour l'autre, qu'allons-nous conclure des faits qui précèdent ?

C'est que les traitements subis par les malades dont les observations ont été publiées ont été, dans l'immense majorité des cas, composés de *doses aibles*. Leur répétition est arrivée à faire dans certains cas un total imposant ; il n'en est pas moins vrai qu'il s'est agi de traitement prolongé plutôt que de traitement intensif.

C'est aussi qu'il existe probablement, dans le nombre, des cas de réinfection véritable. Nous en

avons assez dit pour ne point y revenir. Nous voulons seulement indiquer, en terminant, quelles sont à notre avis, avec les perfectionnements de technique diagnostique qui sont acquis à l'heure actuelle, les conditions que doit remplir un accident cutané ou muqueux pour pouvoir être qualifié de chancre de réinfection :

1° Il doit survenir chez un malade ayant eu une syphilis dont l'existence soit absolument certaine ;

2° Cette syphilis doit avoir été soignée pendant un temps suffisant et avec une énergie suffisante pour qu'on ait lieu de la réputer guérie ;

3° Il doit être consécutif à une nouvelle inoculation, à un contage qu'il faudra s'efforcer de prouver et de reconnaître dangereux au point de vue syphilitique (preuves de confrontation, recherche de spirochètes, séro-réaction) ;

4° Il doit apparaître dans les délais normaux après ce contage (quinze jours au moins, deux mois au plus) ;

5° Avoir bien l'aspect d'un chancre syphilitique (érosion orbiculaire sans bords, à fond rouge, chair musculaire, ou gris, diphtéroïde, induré de base, avec adénopathie satellite). Il nous semble que les caractères que certains auteurs ont donnés comme spéciaux aux chancres de réinfection (type echtymateux ou ulcéreux, essaimage de papules avoisinantes amorçant la roséole, etc.) sont plutôt des caractères de syphilide chancriforme ;

6° Être l'unique accident présenté par le malade,

ou, s'il est accompagné d'accidents secondaires quand il est soumis à l'examen de médecin, avoir été antérieur à l'apparition de ces accidents d'une manière absolument nette et qui ne puisse se discuter ;

7° Ne pas être situé sur la cicatrice du chancre infectant de la syphilis ancienne ;

8° Contenir des spirochètes typiques, vus vivants à l'ultramicroscope. Cette condition n'est importante que pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une lésion syphilitique ;

9° S'accompagner d'une séro-réaction de Wassermann positive dans les délais normaux après l'apparition du chancre, séro-réaction qui devra avoir été reconnue négative à la fin de la syphilis antécédente ;

10° Être suivi de l'apparition d'accidents secondaires de type normal, tant cutanés que généraux, et cela dans les quarante-cinq jours suivant sa constatation.

La Syphilis salvarsanisée

Un certain nombre d'auteurs ont accusé le traitement par le salvarsan de bouleverser la syphilis dans ses manifestations comme dans son évolution générale.

Les accidents que nous venons d'étudier sont compris dans les critiques adressées à la salvarsanothérapie : ce sont les récidives que l'on trouve multipliées, que l'on trouve plus graves, auxquelles l'on reproche de prendre les types chancriformes qui

font croire, faussement, à des réinfections, n'apportant que déception en place d'espoir, ou d'autres types qui accusent une sorte de « vieillissement » des syphilis jeunes (thèse de Guénot) (1), accidents non plus superficiels et multiples, mais profonds et moins nombreux, sorte de tertiarisme précoce. Ce sont ces cas, si souvent observés maintenant de roséoles de retour (2), simples ou prenant des types jusqu'ici presque inconnus, tels que l'aspect d'érythème polymorphe (3), l'aspect urticarien, l'aspect hémorragique ; ce sont ces « aggravations » observées à la suite d'injections d'arsénobenzol ; c'est l'intensité de la réaction de Jarisch-Herxheimer qui « démontrent bien l'action toxique du médicament ».

Et surtout ce sont les accidents nerveux, ces récidives méningées, cérébrales, médullaires, périphériques, si fréquentes, souvent si graves et parfois si précoces, au point que Finger oubliant les observations anciennes des syphilitiques traités au mercure, a pu dire que « les récidives syphilitiques des nerfs sont un fait nouveau dans la pathologie de la syphilis (4), et que Frœmmer et Delbanco leur reconnaissent comme étiologie : la syphilis comme cause principale, le salvarsan comme cause provoquante, la constitution individuelle ».

---

1. Guénot, *Contrib. à l'étude de l'arsénobenzol.* Thèse de Paris, 1912.
2. Gaucher et Lévy-Frænkel, *Annal des malad. vénér.*, janvier 1913.
3. Oppenheim, *Klin. Wiener Wochen.*, n° 40, 1911.
4. Finger, *in* Obermiller, traduction Hügel, p. 360.

Et, remarquant, à juste titre d'ailleurs, la fréquence des accidents nerveux observés depuis la salvarsanothérapie, imbus de l'idée que l'arsénobenzol est un corps neurotoxique, certains esprits chagrins en sont arrivés à cette hypothèse pleine de menaces : « il est permis de se demander si le salvarsan ne favorise pas aussi l'éclosion des maladies parasyphilitiques » (Obermiller).

Nous n'allons pas discuter point à point toutes ces critiques, nous en avons assez dit et nous aurons l'occasion d'y revenir encore dans le cours de ce travail, pour nous en libérer. Nous désirons seulement nous confiner dans des observations de nature générale.

Nous admettons parfaitement que les récidives, les neuro-récidives, les accidents chancriformes, les roséoles de retour soient plus fréquentes, car nous en avons déjà vu les raisons. Le grand facteur de ces accidents est non point le salvarsan lui-même, mais le salvarsan mal manié, auquel l'on n'a point demandé tout ce qu'il pouvait rendre, et qui de facteur de stérilisation complète possible, n'est plus devenu entre les mains des auteurs employant des doses faibles, qu'un instrument de stérilisation partielle. Bien plus puissant que le mercure et tous les autres antisyphilitiques, le salvarsan atteint plus souvent qu'eux la *sterilisatio fere absoluta*, quand il est manié avec trop peu d'énergie ; de là proviennent tous ces accidents non point « nouveaux » comme certains se plaisent à le dire, mais plus fréquents qu'avec des agents moins actifs.

Quant à l'hypothèse qui veut que « le salvarsan dirige pour ainsi dire la syphilis vers le système nerveux » et devienne ainsi un agent provocateur de tabes et de paralysie générale, ce n'est qu'une hypothèse. Pourquoi, après tout, ne se vérifierait-elle pas, si, ayant à traiter une syphilis dès le début, l'on n'a point su, par un traitement énergique, par le salvarsan employé aux doses *nécessaires*, la stériliser, alors que le fait était, non point seulement possible, mais parfaitement réalisable ?

Le danger de la salvarsanothérapie existe, et c'est la stérilisation incomplète due à un traitement insuffisant. Le professeur Gaucher a raison : le syphilitique est blanchi, mais non guéri ; il conserve encore en quelque point de son économie des spirochètes virulents, momentanément immobilisés, qui vont bientôt reprendre une activité nouvelle, et provoquer les accidents de cette *syphilis salvarsanisée ;* l'expression elle-même est une critique.

Bornons-nous en là, disons avec le professeur Neisser : « Une guérison partielle de la syphilis par un traitement salvarsanique insuffisant est plus dangereuse qu'utile... Ce n'est point le salvarsan qui est neurotrope, mais bien le virus syphilitique », et concluons avec Jeanselme et Vernes : « Mieux vaut renoncer au salvarsan que l'employer trop timidement ».

III. — MÉTHODE COMBINÉE DE SALVARSAN ET DE MERCURE

Devant l'insuffisance notoirement constatée du salvarsan ainsi manié, beaucoup d'auteurs ont voulu renforcer son action en lui associant un autre antisyphilitique, le mercure.

Certains auteurs emploient d'abord le salvarsan, qu'ils reconnaissent très puissant, pour lui faire faire la grosse besogne : c'est le médicament d'attaque, puis ils l'abandonnent pour s'adresser au traitement classique des quatre années, par le médicament de fond, le mercure.

D'autres emploient les deux médicaments, soit simultanément, chaque intervalle séparant les injections de salvarsan étant occupé par un traitement mercuriel, soit alternativement par des cures successives hydragyriques et arsenicales.

Les résultats de cette méthode ont été entre les mains de beaucoup d'auteurs, sensiblement meilleurs que ceux qu'ils obtenaient avec le salvarsan seul, et cette pratique a été d'autant plus volontiers employée qu'Ehrlich lui-même en a été partisan « pour pouvoir attaquer les parasites de deux côtés à la fois, pour avoir, en cas de résistance des parasites envers l'un ou l'autre des médicaments, un second médicament à sa disposition, et en dernier lieu pour détruire des foyers tenaces de spirochètes par la pré-

sence prolongée des médicaments antihectiques dans le corps ».

Il convient, au surplus, de remarquer que ce qui a lié les mains aux médecins et les a empêchés de manier l'arsénobenzol aux doses normales, c'est la crainte des accidents. Associer les deux meilleurs antisyphilitiques connus, c'est permettre pour chacun d'eux une application moins intensive, des doses plus faibles, c'est permettre aux malades de ne plus courir les risques du mercure énergiquement manié, ni ceux du salvarsan énergiquement employé, c'est se reposer sur le second des défaillances du premier.

La conséquence pratique, c'est que les malades recevront, dans l'immense majorité des cas, à la fois un traitement mercuriel insuffisant et un traitement arsenical trop faible : est-ce bien logique ? Est-il bien sûr que de faibles doses de mercure associées à de faibles doses de salvarsan feront en fin du compte un traitement intensif? Le mercure peut-il impunément doubler le salvarsan ?

Que le traitement soit plus intensif, cela n'est point douteux dans les conditions où nous sommes actuellement : chacun des deux agents, aux doses où on les manie généralement quand on les associe, est notoirement insuffisant, et l'association des deux remédie un peu à cette insuffisance; l'action totale devient alors plus intensive, ce qui ne veut point dire très énergique.

Or, si l'on examine les observations de récidives, de

neuro-récidives, l'on voit qu'une grande partie d'entre elles concernent les malades ayant subi le traitement associé. Doubler le salvarsan par le mercure, ce n'est point, comme le pensait Audry, se mettre à l'abri des neuro-récidives. Fage et Gendron, entre autres, l'ont démontré. Sans doute, certains auteurs associent les deux médicaments en employant l'un tout au moins, c'est le mercure, à des doses qui paraissent suffisantes, mais la généralisation de cette méthode nous semble devoir présenter de gros dangers pour les malades, car si les spécialistes obtiennent ainsi une action qui paraît être suffisante, les simples praticiens, fatalement moins hardis, vont tendre à diminuer encore ces doses et finalement les malades seront traités à la fois par le mercure et par l'arsenic à des doses quelconques.

Une autre critique a été adressée par Wechselmann à cette manière de faire. Dans un travail récent, Wechselmann (1) émet l'opinion que le mercure est un corps très toxique pour le rein, que son usage prolongé provoque des lésions épithéliales et interstitielles qui rendent l'élimination des déchets organiques moins intense et plus prolongée. Injecter alors du salvarsan à ces malades, c'est courir fatalement les risques d'une élimination insuffisante du médicament. Ce travail est encore trop récent pour que les expériences comparatives aient pu être faites, qui en montreront le bien ou le mal fondé. Il

1. Wechselmann. *Uber die Pathogenese der Salvarsantodesfälle*. Berlin, 1913.

reste cependant ce fait, reconnu de tous les auteurs qui ont étudié l'élimination urinaire du salvarsan, que l'association du mercure retarde cette élimination dans des proportions considérables ; il est d'autre part bien connu que le mercure, à fortes doses, peut provoquer une néphrite aiguë : n'est-ce point le fait capital de l'empoisonnement par le sublimé ? Logiquement, l'opinion de Wechselmann est sinon inattaquable, du moins fort acceptable.

Il nous semble qu'à l'heure actuelle, le traitement combiné peut être appliqué, mais dans certaines conditions.

Il est nettement indiqué lorsque l'emploi du salvarsan seul, même à doses suffisantes, ne semble point amener d'amélioration franche dans l'état des malades : c'est le cas de ces syphilis que M. Milian appelle « irréductibles » par le salvarsan ; c'est le cas de certaines syphilis secondaires rebelles chez lesquelles un traitement arsenical énergique ne fait point baisser la séro-réaction, par exemple ; c'est le cas de certains malades qui font des réactions trop vives, du type des réactions de Herxheimer, aux injections à doses normales de salvarsan : il est indiqué chez eux d'employer un médicament moins brutalement actif.

Il est possible enfin que l'on puisse, en associant les deux médicaments, en leur adjoignant même lio lure, arriver à faire brèche dans les barrières qui closent les nids des spirochètes et à pouvoir les stériliser : la chose aurait une très grosse importance

pour le traitement des syphilis nerveuses anciennes.

Pour obtenir ces résultats, il nous semble nécessaire, si l'on veut employer les deux agents, de les manier tous deux aux doses où ils doivent être employés pour en obtenir le maximum d'effet thérapeutique, en faisant des séries alternées de salvarsan et de mercure.

IV. — MÉTHODE DES DOSES PROGRESSIVES

D'après l'étude que nous venons de faire des différents modes d'administration du salvarsan aux syphilitiques, nous pouvons voir que les médecins se trouvent actuellement placés devant un dilemne :

Ou bien agir à doses fortes, s'approcher beaucoup, atteindre parfois la stérilisation complète, mais provoquer des accidents nombreux, graves, parfois mortels, dus à l'action brutale d'un médicament extrêmement puissant sur les tréponèmes qui infectent tout l'organisme ;

Ou bien agir à doses faibles, en obtenir des résultats incertains et insuffisants, des récidives de toutes sortes, et n'être pas quand même à l'abri des accidents mortels : témoin le cas du Dr Carle (*Annales des maladies vénériennes*, n° 4, 1913) qui, ayant obtenu avec une dose unique de 0 g. 45 de néosolvarsan une hémiplégie tardive suivie de mort chez une femme, se demandait avec angoisse si cette dose était trop forte ou trop faible.

Il nous semble, pour éviter les accidents des doses fortes et les récidives des doses faibles, qu'il faut prendre à chaque méthode ce qu'elle a de bon. Nous avons déjà vu que le danger de la méthode des doses fortes n'existe pour ainsi dire qu'aux premières injections, tandis qu'il est surtout marqué aux dernières injections à doses faibles, et longtemps après elles.

La technique logiquement la meilleure est donc celle qui commencera, chez tous les syphilitiques, à doses très minimes, plus minimes même que celles des auteurs qui emploient les doses faibles et cette précaution aura pour but d'éviter les réactions intenses que provoquent dans des organismes totalement infectés, en particulier et surtout au niveau du système nerveux, des doses tant soit peu élevées d'arsenobenzol. A part le cas de chancre datant de quelques jours, lorsque l'infestation nerveuse est à son minimum, cas où l'on pourrait commencer d'emblée aux doses normales (1) il faudra, chez tous les syphilitiques adultes, ne faire la première injection qu'à 0 gr. 20 (2) et si quelque symptôme vient révéler une atteinte, même en apparence minime du système nerveux, il vaudra mieux débuter à une dose inférieure.

1. Extrait d'une lettre d'Ehrlich : « Mon opinion formelle est que dans cette forme, la plus importante de la syphilis : chancre au début, sans Wassermann, sans signes de dissémination étendue de spirochètes, on peut et on doit donner en toute sécurité de fortes doses, car il ne peut exister là aucun danger de méningite. »

2. Ehrlich va plus loin. Il conseille (Congrès de Londres) de commencer le traitement par deux doses de 0 gr. 10 séparées pour quatre jours, puis de monter ensuite progressivement.

Si cette dose est bien supportée, sans réaction nerveuse d'aucune sorte et sans élévation thermique vive, il faudra monter, mais encore prudemment (0 gr. 10).

Le danger des premières injections étant ainsi évité, il faudra s'efforcer d'atteindre, chez tout malade, la dose normale de 1 centigramme par kilogramme. L'on suivra dès lors une progression, lente d'abord, plus rapide ensuite, se maintenant à la même dose dès qu'une réaction nette se produit, montant encore dans le cas contraire, pour éviter les effets déplorables d'une stérilisation incomplète de l'organisme. La dose normale atteinte, il faudra s'y maintenir, la dépasser légèrement au besoin, suivant les cas ; et il nous semble actuellement, que si l'organisme supporte de mieux en mieux des doses progressivement élevées d'arsenobenzol, il y a un moment où il faut savoir s'arrêter, ne pas s'obstiner à des doses supérieures à la normale, et après ce « coup de poing » donné à la maladie, reprendre le traitement aux doses raisonnées suivant le poids du sujet.

Si malgré ce traitement fait en séries espacées d'un mois, et dont le résultat sera contrôlé par l'étude de la séro-réaction, la syphilis (fait rare) paraît ne plus être influencée dans son intensité, il nous semble qu'on soit en droit, mais alors seulement, de demander au mercure, et à l'iodure l'appui qu'ils peuvent nous donner.

Somme toute : éviter les accidents qui se produisent surtout au début, en employant les doses

faibles ; éviter les accidents résultant de l'insuffisance de traitement, en atteignant les doses fortes, la méthode des doses progressives semble actuellement la meilleure, logiquement comme expérimentalement.

Quoi de plus logique, en effet, qu'une méthode qui, quelle que soit la pathogénie que l'on invoque pour expliquer les accidents de la salvarsanothérapie : anaphylaxie, intoxication, contre-indications, hypersensibilité, réaction de Herxheimer, permet de débuter par des doses toujours bien supportées, de tâter ainsi les réactions du malade et, suivant leur réponse, d'augmenter les quantités jusqu'aux doses qui doivent être considérées comme normales.

DEUXIÈME PARTIE

LES ACCIDENTS DU SALVARSAN

Les accidents auxquels peut donner lieu l'emploi pour le traitement de la syphilis des arsénobenzols n'ont point une cause univoque.

Comme tout agent actif introduit dans l'organisme, le salvarsan peut donner lieu à des accidents de trois manières différentes :

1° Par faute de technique

Chaque médicament nouveau passe par une période d'expérimentation, d'étude, qui permet d'en fixer les indications et les contre-indications, les formes sous lesquelles il est le mieux supporté par l'organisme, les doses qu'il convient d'employer, l'intervalle qui doit séparer les prises successives. Ce n'est qu'au bout d'un temps souvent fort long, que l'on sait définitivement quelle est la technique idéale qui donne au médicament son maximum d'action thérapeutique. Le 606 et le 914 sont encore d'acquisition trop récente pour que ces détails, négligeables

au premier abord, d'une importance souvent extrême quand on les examine de près, soient fixés d'une façon immuable. De là une technique fatalement défectueuse au début, qui, à la longue, se modifie, se complète ou se simplifie. A cette période de tâtonnements correspond tout naturellement un pourcentage élevé d'accidents, qui doit diminuer à mesure que la technique est mieux connue.

Il n'est point besoin ici d'insister sur les accidents qui ont marqué l'introduction en thérapeutique de médicaments tels que le mercure, l'opium, la digitale, la belladone.

A mesure qu'un médicament est mieux connu, les inconvénients de son application deviennent évitables et doivent être évités.

2° Par intoxication

Les accidents toxiques des corps médicamenteux sont fonction de leur valeur thérapeutique qui se mesure en dernière analyse par l'intervalle qui sépare la dose curative de la dose toxique. Cet intervalle étant pour le salvarsan très considérable, il est facile de prévoir que les accidents dus à la toxicité propre de ces corps seront rares.

3° Par idiosyncrasie

Certains sujets présentent vis-à-vis de certains

médicaments une hypersensibilité que rien ne permet de faire prévoir et qui est la source d'accidents sans nombre, les uns simplement fâcheux, les autres mortels. Le type de ces corps est l'antipyrine. Et comme cette idiosyncrasie se manifeste pour les petites doses comme pour les fortes, elle comprendrait, si elle était fréquente, un grand très nombre de cas mortels. Nous verrons que s'il existe certainement des malades sensibles à l'arsenic, ils restent des exceptions et que le gros facteur d'accidents de la salvarsanothérapie n'est point l'idiosyncrasie.

4° Mais le salvarsan, comme un certain nombre d'autres corps, peut provoquer chez le syphilitique qui le reçoit une réaction locale qui est comparable à celle que produit, chez les tuberculeux, la tuberculine : c'est **la réaction du tissu syphilitique à l'agent antisyphilitique**, quel qu'il soit (mercure, iodure de potassium ou salvarsan), réaction qui est plus d'autant plus vive que la dose du médicament est élevée et que ce médicament est plus puissant. Elle a été décrite chez l'homme par Jarish et Herxheimer pour le mercure.

Or, le salvarsan étant à l'heure actuelle le plus actif des antisyphilitiques, il n'est point étonnant que les réactions de ce type, auxquelles il peut donner lieu, aillent du simple inconvénient à l'accident mortel et que les nombreux accidents de la salvarsanothérapie qui ne peuvent s'expliquer par la faute technique, l'intoxication, l'idiosyncrasie trouvent, dans

l'application de la réaction spécifique, une raison d'être logique.

Nous allons étudier successivement ces quatre causes d'accidents, en consacrant aux plus importants de tous une étude spéciale : les cas mortels.

CHAPITRE PREMIER

LES FAUTES DE TECHNIQUE

Nous ne faisons pas, délibérément, rentrer dans ce cadre les accidents imputables aux modes différents d'administration du salvarsan et du néosalvarsan, c'est-à-dire inhérents à l'acte opératoire lui-même ; nous les avons déjà envisagés en étudiant ces méthodes et nous n'y reviendrons plus.

Nous avons seulement pour but d'étudier ici les fautes de technique à ne pas commettre en injectant, par la voie intra-veineuse surtout, les nouveaux composés arsénobenzoliques.

I. — De ces fautes, un premier groupe comprend celles qui ont une portée générale et qui sont valables pour le 606 comme pour le 914. Ce sont les fautes d'asepsie et les « Wasserfehler ».

II. — Un second groupe envisage les fautes dans l'administration de l'ancien salvarsan : alcalinité et acidité, sel marin, température et rapidité de l'injection, concentration de la solution, oxydation du produit enfin.

III. — Le dernier groupe est spécial aux fautes dans l'administration du néosalvarsan. L'apparition de ce nouveau produit et la simplification de technique qu'il apporte ont réduit à néant un certain nombre de causes d'erreurs auxquelles exposait la complexité de technique de l'injection de l'ancien salvarsan, telles que la concentration et la température de la solution, l'emploi du sel marin. Mais une persiste qui est très importante: l'oxydation du médicament.

I. — FAUTES GÉNÉRALES

A. — Asepsie

De tout temps, les auteurs qui se sont occupés des accidents de la salvarsanothérapie ont signalé le danger qu'il y avait à n'être pas absolument certain de la propreté des instruments employés. Cette propreté, relativement facile à réaliser pour les injections sous-cutanées et intra-musculaires, prend une importance capitale pour les injections intra-veineuses où elle est plus difficile à obtenir. Si, dans le premier cas, des germes pathogènes avaient existé dans la solution employée, le danger d'une telle solution était en quelque sorte minime et surtout local, et le malade ne risquait guère qu'un abcès au point d'injection (encore qu'un cas d'infection purulente ait été publié), dans le second, l'infection est

fatalement généralisée, et c'est la septicémie qui emporte le malade. Il est juste de dire que ces cas de septicémie ne se sont point rencontrés — cela tient à ce que tous les auteurs ont apporté leurs soins à stériliser leurs instruments et leurs solutions aqueuses ou salines — mais il est certain que l'asepsie n'a souvent été que relative, et que sans occasionner de septicémie, elle a provoqué et elle provoque encore des accidents bénins qui ne semblent point avoir d'autres causes.

Il faut ranger dans ce groupe la majeure partie des cas publiés de THROMBOSES VEINEUSES, soit locales, soit à distance (J. Müller, Haussmann, Balzer, de Massary, Clingenstein).

Le cas de Klausner (1) est typique comme observation d'abcès à distance : il s'agit d'un sujet atteint de syphilis nerveuse qui reçoit d'abord 0 gr. 60, puis 0 gr. 50 de 606 dans les veines. Dix-sept jours après, se forme un abcès à la cuisse droite qui guérit en quinze jours. Dans le cas publié par Jeanselme, le mécanisme semble être un peu différent et se rapprochant de celui de l'abcès de fixation de Fochier: la malade dont il s'agit venait d'être curettée pour métrite.

Nous verrons que l'induration de la veine peut être aussi due à l'hyperalcalinité de la solution.

Doivent encore rentrer sous cette dénomination, certains ÉRYTHÈMES précoces ou tardifs, certaines

---

1. Klausner, *Münch. med. Woch.*, n° 6, 1912.

RÉACTIONS THERMIQUES que rien d'autre ne peut expliquer et un certain nombre de TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX.

Il est à peu près impossible de dresser un tableau complet des accidents auxquels peut donner naissance une asepsie trop relative ; aucune vérification n'est en effet possible, et ces questions resteront éternellement discutées.

Ce qu'il faut, c'est apporter tous ses soins, à tâcher de réaliser une asepsie absolue des instruments : stérilisation à l'autoclave ou par l'eau stérilisée bouillante des récipients, des seringues, des aiguilles. On filtrera sur des filtres stérilisés, on ne touchera l'aiguille qu'avec des pinces flambées, la peau du malade sera enduite de teinture d'iode, puis lavée à l'alcool, et après la piqûre on en obturera le léger orifice avec un pansement stérile. Il faut donc apporter à la préparation et à l'exécution d'une injection intra-veineuse les mêmes soins qu'à une opération chirurgicale.

B. — Les Wasserfehler

Ce n'est point seulement le contenant, mais aussi le contenu qui doit être absolument aseptique. L'eau que l'on emploie comme solvant, soit pure, soit contenant du chlorure de sodium, doit être de bon aloi. Or, plusieurs causes d'erreurs sont ici à éviter ; l'eau peut être impure, soit chimiquement, soit bactériologiquement.

Impuretés chimiques. — Le rôle des impuretés chimiques a été signalé tout d'abord par Wechselmann. En France, ce sont surtout Émery, Sicard et Leblanc qui ont étudié la question.

Dans son travail : *Du rôle pathogène des impuretés minérales de l'eau distillée* (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 6 juin 1911), Émery étudie la question dans tous ses détails.

Il ressort de cette étude que certaines réactions consécutives aux injections intra-veineuses de salvarsan, telles que fièvre, vomissements, diarrhée et même quelques phénomènes infectieux généraux et méningés doivent être rapportés aux impuretés chimiques du solvant employé.

L'eau distillée peut contenir tous les éléments qu'ont pu lui céder les appareils dans lesquels elle a été distillée et conservée. Obtenue dans des appareils métalliques, elle contiendra du cuivre, du zinc, du plomb en dissolution, « dans les récipients en verre, elle sera saturée de silicate de soude, et, suivant la nature du verre, de sel de chaux lorsque le verre est calcaire, de zinc quand il contient du zinc, de plomb lorsque le verre est plombique, tel que le cristal ».

La quantité de métaux que l'eau peut dissoudre est sans doute infinitésimale, mais elle serait suffisante néanmoins pour agir comme les solutions métalliques colloïdales (soit comme ferment métallique, soit par simple action catalytique).

Les accidents imputables à ces impuretés seraient « des réactions d'intolérance se manifestant par des

poussées congestives, des vomissements, des diarrhées, de la lassitude persistante, des érythèmes qui doivent avoir un origine exogène ».

Sicard et Leblanc ont observé chez deux malades qui recevaient leur cinquième injection (0 gr. 45 de néosalvarsan) des accidents de type de l'intoxication saturnine :

« Les accidents morbides s'étaient manifestés par des coliques, de la diarrhée, des vomissements, des douleurs lancinantes dans les membres inférieurs et des éruptions buccales, de l'herpès confluent au niveau des muqueuses jugale et labiale. Ces symptômes s'accompagnèrent de fièvre élevée et persistèrent deux ou trois jours environ, avec une petite quantité d'albumine urinaire. Pendant un certain temps encore, ils laissèrent après eux une extrême lassitude et une sensation de brisement généralisé. Dix jours environ après le début, apparition d'une gingivite légère et d'un liséré gingival avec aspect dit saturnin. »

L'eau avait été distillée dans un appareil en verre plombique.

La conclusion de ces auteurs est qu'il faut rejeter tous les appareils métalliques et n'employer exclusivement que des appareils en verre d'léna ou en verre dur.

Impuretés bactériennes. — Elles peuvent être de deux ordres : il peut, en effet, s'agir soit de bactéries vivantes, soit de cadavres bactériens.

La présence de *bactéries vivantes* dans l'eau distillée est un fait de constatation courante et qui a bien été mis en valeur à propos du salvarsan par Müller. Cet auteur, analysant au point de vue bactériologique, l'eau distillée des officines, c'est-à-dire celle que vendent les pharmaciens, trouve qu'elle contient par centimètre cube de 84.000 bactéries au minimum à 6.050.000 bactéries au maximum.

Yakimoff et Kohl-Yakimoff démontrent que la présence de colibacille rend l'eau distillée seize fois plus toxique. Un certain nombre d'auteurs, et en particulier Mülzer, de la clinique de Wolff à Strasbourg, accusent, non point les bactéries communes de l'eau distillée, mais les bactéries *pathogènes* de produire des troubles.

Or, ce n'est point la quotité de bactéries *vivantes* qui importe seulement, car les bactéries *mortes* produisent les mêmes accidents.

En effet, si après avoir obtenu des accidents en injectant à des animaux l'eau contenant des micro-organismes vivants, on stérilise cette eau par coction, c'est-à-dire si l'on tue ces bactéries, les mêmes accidents reparaissent.

C'est qu'en effet, ainsi que l'ont bien montré Wechselmann et Almkwist, les albumines et les bactério-protéines des micro-organismes, vivants ou existant à l'état de cadavres dans l'eau distillée ancienne, peuvent déclancher une réaction de défense de l'organisme contre des albumines étrangères. Le fait de faire bouillir cette eau distillée avant

de l'employer ne pare donc pas à son impureté. L'eau a été d'abord bien distillée, mais des micro-organismes y ont végété, y ont laissé leurs déchets vitaux, leur protéines, leurs cadavres et le milieu est dès lors souillé.

La précaution essentielle à prendre pour l'emploi de l'eau est de ne se servir que d'une eau distillée STÉRILISÉE APRÈS DISTILLATION et FRAICHEMENT PRÉPARÉE. Le point important est donc de ne laisser qu'un intervalle, aussi réduit que possible, entre l'épuration chimique de l'eau que réalise la distillation et son épuration bactériologique qu'accomplit le chauffage. Une telle eau pourra sans doute être conservée pendant un certain temps dans des récipients stériles eux aussi. Il est assez difficile de conserver une fermeture absolue aux micro-organismes, et la prudence conseillera donc de n'employer qu'une eau fraîchement préparée suivant ces principes.

Or, cette impureté de l'eau a une importance capitale. Un certain nombre de cas de MORT n'ont point d'autre cause, comme nous le verrons, et les symptômes qu'ils ont présenté ont été fort complexes : le tableau clinique est difficile à établir : on remarque avec une grande fréquence : les FRISSONS et la FIÈVRE débutant en général rapidement après l'injection et atteignant 40 degrés, des symptômes gastro-intestinaux : VOMISSEMENTS, DIARRHÉE, des symptômes urinaires : ANURIE, ALBUMINURIE, des

symptômes nerveux : CÉPHALÉE, CONVULSIONS ÉPILEPTIFORMES, COMA, SYNCOPES.

L'étiologie de ces cas est indiscutable : le malade de Tucker qui est mort en anurie, avait été injecté en même temps qu'un autre qui eut également de l'anurie.

Le malade de Milian, qui eut 40°6 de fièvre, fut injecté avec une eau qui avait produit deux jours auparavant 40°6 chez 2 malades, et 40°6 le même jour chez un second patient.

Le cas survenu à Tula et publié par Erhlich, présenta de la fièvre, de la céphalée et des accidents nerveux : les malades injectés dans la même série eurent l'un de la fièvre et une syncope, deux autres de la fièvre et de la céphalée.

Le malade de Favento mourut après des attaques convulsives sans symptômes gastro-intestinaux. D'autres patients injectés avec la même eau eurent tous des symptômes gastro-intestinaux, vomissements et diarrhée; deux d'entre eux eurent, en outre, une albuminurie passagère.

MM. Darier et Libert ont communiqué à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, une série de cas survenus le même jour où tous les malades réagirent d'une façon anormale à l'injection.

Ce qui caractérise donc surtout les accidents survenus par l'emploi d'une eau distillée impure, c'est la répétition de ces accidents chez les malades injectés avec cette même eau.

Quoique l'explication de Wechselmann ait été

fort attaquée, il n'en reste pas moins vrai qu'elle avait une part de vérité, puisque depuis qu'il a attiré l'attention sur l'impureté de l'eau, les réactions observées diminuent de fréquence et d'intensité : (Stumpke (1), Weintraud) (2), et dernièrement au Congrès de Londres, la remarque en a été faite publiquement (F. W. Gibbard et L. W. Harrison ; Malcolm Morris et Mac Cormac, etc...)

Et si l'on méconnaît l'importance de la pureté de l'eau, comment concilier les *séries* de malades réagissant plus ou moins gravement avec l'hypersensibilité ou l'intoxication ?

Sans nous étendre davantage sur la discussion de ces cas, nous voulons terminer cette étude des Wasserfehler en attirant l'attention sur un graphique et une courbe.

Le graphique, déjà publié dans *le Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, a été très aimablement mis à notre disposition par le Dr Leredde (3) : il montre bien quel est le pourcentage et l'intensité de réactions thermiques suivant que l'on emploie l'eau distillée fraîche et l'eau distillée commerciale.

De la lecture du graphique l'on peut conclure :

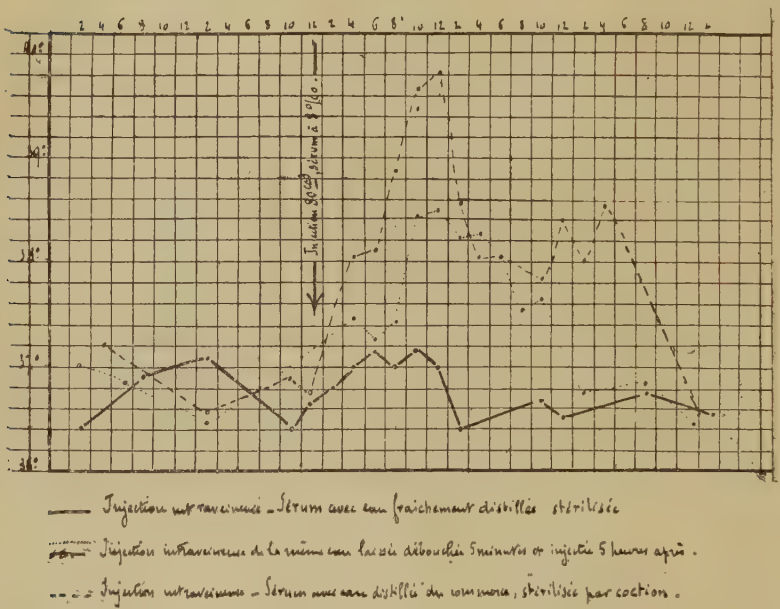
1° Que l'emploi de l'eau distillée fraîche diminue l'intensité de la réaction fébrile : il est remarquable, en effet, qu'avec l'eau distillée commerciale, *toujours*

1. Stumpke, *Deut. med. Woch.*, 25 janvier 1912.
2. Weintraud, *Münch. med, Woch.*, n° 43, 1910.
3. Leredde et Kuenemann, *Société de Derm. et Syph.*, janv. 1912.

Graphique de Verëdde et Kuhnemann. Journ. de Dermatologie. Janvier 1912
Malades faits avec l'eau stérilisée du commerce
Malades faits avec l'eau distillée fraîche
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Température au dessus de 39°
Température du 38 à 39°
Température entre 37 et 38°
Température n'atteignant pas 37°
Idée délirante
Hallucination
Agitation
Stupeur
Impulsion
Idée fixe
Idée délirante
Hallucination
Agitation
Stupeur
Impulsion
Idée fixe
Idée délirante
Hallucination
Agitation
Stupeur
Impulsion
Idée fixe
Idée délirante
Hallucination
Agitation
Stupeur
Impulsion
29 %
8 %
0
0
0
0
43 %
27 %
44 %
16 %
46 %
4 %
27 %
62 %
75 %
80 %
53 %
86 %
0
3 %
37 %
0
0
9 %

les températures aient été supérieures à la normale, et qu'elles aient dépassé 39 degrés, trois fois plus souvent qu'avec l'eau distillée fraîche ;

2° Que suivant la loi établie par les deux auteurs, les réactions fébriles diminuent d'intensité d'injection en injection, quoiqu'on ait employé des doses progressives : ainsi toutes les réactions dépassant 39 degrés


Injection 50 cc. de sérum à 5 p. 100.
40°
39°
38°
37°
Injection intraveineuse - Sérum avec eau fraîchement distillée stérilisée
Injection intraveineuse de la même eau laissée débouchée 5 minutes et injectée 5 heures après.
Injection intraveineuse - Sérum avec eau distillée du commerce, stérilisée par ébullition.

Courbe tirée de la Chémothérapie d'Ehrlich

se rapportent à des premières injections. Le graphique relevant les températures entre 37 et 38 degrés semble, à première vue, contraire à cette loi : cette apparence s'explique si l'on songe qu'il a été établi en additionnant les températures prises toutes les deux heures

chez tous les malades et que moins élevée sera la réaction, plus nombreuses seront les températures avoisinant la normale.

La courbe est tirée de la Chémothérapie d'Ehrlich. Elle montre, avec une netteté parfaite, les fortes différences qui existent suivant que l'on emploie l'eau distillée fraîche (maximum 37°1) la même eau laissée débouchée 5 minutes et injectée cinq heures après (maximum 38°5) l'eau distillée de commerce bouillie avant l'emploi (maximum 39°8).

II. — FAUTES DANS L'ADMINISTRATION DU SALVARSAN 606

Nous serons bref sur ce chapitre : il perd en effet de plus en plus d'importance, d'abord parce que l'on tend actuellement à remplacer l'ancien salvarsan par le néosalvarsan et que la simplification de technique qui en résulte diminue par cela même le nombre des accidents observés, ensuite parce que un certain nombre de facteurs d'accidents incriminés autrefois se trouve disparaître.

A. — Alcalinité

L'hyperalcalinité de la solution de 606 injectée a été accusée de produire quelques accidents.

L'un d'eux est local : c'est la THROMBOSE VEINEUSE. Il a parfaitement été établi par MM. Darier et Cottenot (1) que l'excès de soude dans la solution avait une action fâcheuse sur la paroi veineuse. Au point d'injection, il se fait très rapidement une desquamation de l'endothélium veineux sous l'influence de la soude, et secondairement une oblitération plus ou moins complète du vaisseau, indépendante de toute inflammation véritable. Il en résulte une induration de la veine, toujours locale et limitée, persistant souvent pendant très longtemps : c'est en somme une thrombose aseptique.

A côté de cet accident local qui n'a d'importance qui, parce qu'il oblitère la veine et gêne l'application ultérieure du traitement, il n'existe qu'une observation où des accidents mortels ont suivi une injection hyperalcaline de 606. C'est du moins l'explication que donne Stern du cas qu'il a publié au Congrès des médecins et naturalistes allemands de Karlsruhe mais avec bien peu de détails.

B. — Acidité

Au contraire, l'addition insuffisante de soude à la solution de salvarsan a été le point de départ de très nombreux accidents. « La solution doit être de sal-

1. Darier et Cottenot, Société méd. des Hôpit., 31 mars 1911.

varsan disodique, c'est-à-dire de salvarsan dont les deux groupes oxhydriles sont entièrement saturés par la soude caustique, afin qu'ils ne possèdent pas de propriétés coagulantes : or, le 606 donne déjà une solution limpide avec 3 molécules de soude, alors qu'il en faut 4 pour le saturer. En ajoutant à la solution aqueuse de salvarsan la quantité de soude caustique juste nécessaire pour obtenir une solution alcaline (comme cela se fait souvent depuis que Darier et Cottenot ont signalé les inconvénients des solutions hyperalcalines), on s'expose à injecter une combinaison qui n'est pas non seulement dangereuse en raison du groupe oxhydrile libre qui lui confère les propriétés coagulantes des phénols, mais qui paraît, en outre, posséder une toxicité beaucoup plus grande que celle du salvarsan sous sa forme disodique (1). » C'est pour ces raisons qu'Ehrlich, dès le début de l'emploi du salvarsan, déconseillait les solutions acides.

Or, parmi les accidents qui peuvent survenir, il en est un qui se présente avec une précocité, une fréquence et une allure telles que son étude s'impose dès l'abord : c'est la **crise nitritoïde** (Milian).

Les symptômes qui caractérisent la crise nitritoïde débutent très précocement, pendant l'injection ou sitôt après elle : ils consistent en une cyanose intense du visage, accompagnée d'un état d'angoisse géné-

---

1. Emery et Lacapère, *Des accidents imputés au salvarsan et des moyens de les éviter* (*La Clinique*, 25 janvier 1912.)

rale, parfois de dyspnée, de vertiges. Le pouls est rapide. Puis rapidement la congestion faciale diminue, disparaît et fait place à de la pâleur. L'angoisse s'accentue, les vertiges augmentent, le pouls faiblit et bientôt le malade tombe en lipothymie. Des syncopes, parfois assez prolongées, ont été ainsi observées. Un symptôme s'y surajoute, parfois très inquiétant : c'est une bouffissure du visage surtout marquée aux lèvres, à la langue, accompagnée d'une sensation de tension ou de constriction, et comme il coïncide souvent avec de la dyspnée, on peut penser qu'il y a peut-être un certain degré d'œdème glottique. On observe assez souvent, pendant la crise, des vomissements et des besoins impérieux d'uriner.

Or, ces symptômes inquiétants ne se sont jamais prolongés assez pour que des accidents vraiment graves surviennent : la crise nitritoïde est courte, varie de dix minutes à un quart d'heure en général, la bouffissure persiste parfois un peu plus longtemps, et spontanément elle cède et s'efface complètement.

Dès son apparition, elle fut très discutée, et certains auteurs l'ont accusée d'être un **phénomène anaphylactique** : elle survient, en effet, le plus souvent à la deuxième ou troisième injection, et son allure vaso-motrice rapide, congestion et œdème, rappelle, en effet, d'assez près les phénomènes observés dans l'anaphylaxie.

Mais tandis que les auteurs français, M. Ravaut en particulier, qui avaient pensé à des manifestations

anaphylactiques, abandonnent bientôt leur opinion en constatant que cette *crise peut apparaître à la première injection* (Brocq), les auteurs allemands tendent encore à attribuer à cette cause les crises nitritoïdes. Or, s'il est d'observation courante et reconnue par tous que le *fait de diminuer l'acidité en neutralisant exactement la solution fait disparaître les crises nitritoïdes*, il faut bien savoir que ces crises ont été observées, rarement il est vrai, avec le composé neutre qu'est le néosalvarsan : peut-être s'agit-il, dans les cas exceptionnels où elles se produisent, d'une modification individuelle de l'alcalinité du sérum sanguin.

Rappelons seulement ici que ces phénomènes vaso-moteurs brusques se produisant au visage peuvent, suivant certains auteurs (Milian), expliquer les cas de ces accidents que l'on a appelés encéphalite aiguë hémorragique. Nous envisagerons cette hypothèse en étudiant les cas mortels.

Nous avons déjà vu en étudiant le salvarsan au point de vue expérimental que les solutions acides semblent exercer plus particulièrement une action nocive sur le système ciculatoire (Auer). Hoffmann accuse une solution acide injectée à un malade d'avoir produit une forte accélération du pouls (120 à 160), de l'augmentation de la matité cardiaque, un souffle systolique à la pointe du cœur, un à la base, tous troubles persistant pendant quelques jours, pour régresser ensuite lentement, mais complétement.

Un cas de mort a été publié par Schottmüller à la

suite de l'emploi d'une solution à la fois très acide et trop concentrée (0 gr. 80 de salvarsan pour 100 cmc. d'eau). Il s'agissait d'un malade atteint de tumeur de l'hypocondre droit, très douloureuse, qui, à la laparotomie exploratrice fut reconnue être un foie syphilitique, diagnostic clinique que l'autopsie corrobora en montrant des lésions gommeuses. La mort survint dix-huit heures après l'injection, très rapidement, avec de la dyspnée et de l'œdème pulmonaire.

C. — Sel marin

Un certain nombre d'auteurs ont voulu expliquer les petits accidents réactionnels qui suivent les injections intra-veineuses et qui résistent à l'emploi d'une eau fraichement distillée et stérilisée de suite par une impureté du chlorure de sodium employé pour constituer le sérum d'injection. Laissant de côté les fautes d'asepsie faciles à éviter puisque le chlorure de sodium supporte la stérilisation à l'autoclave, et que cette pratique a montré être en tous cas extrêmement minimes, nous ne retiendrons ici que les griefs chimiques.

Tout d'abord on a accusé les *impuretés du chlorure de sodium :* or, ces impuretés, qui sont des chlorures de potassium, de chaux et de magnésie, divers sulfates et d'autres sels variables, n'existent en général qu'à l'état de traces. Le moyen était simple d'éviter

les ennuis qu'ils produisaient et l'on employa le chlorure de sodium chimiquement pur — les accidents continuèrent comme par le passé.

Un certain nombre d'auteurs, et en particulier Stumpke (1) et Duhot (2) ont accusé le *sel marin lui-même* d'être le facteur d'accidents fébriles en particulier — ils relèvent, pour étayer leur affirmation, l'ancienne théorie de la *toxicité de l'ion sodium* de Heubner et de son activité sur les éléments contractiles (?). Or, dans cette question étudiée expérimentalement, les résultats publiés par les divers auteurs sont absolument discordants : les uns concluent que la fièvre chlorurée sodique est identique à la fièvre du salvarsan (Rietschel et Bingel, Pfeiffer et Meyer) — les autres concluent de leurs expériences que le sel marin est incapable par lui-même d'amener une élévation thermique (Hort et Penfeld (3) : c'est d'ailleurs l'opinion de la majorité des auteurs, en particulier des chirurgiens qui ont fait de nombreuses injections de sérum artificiel sans aucune fièvre.

Comme conséquence de ces travaux, certains auteurs, et en particulier Fleig, de Montpellier, ont remplacé le sel marin par le sucre et fait des injections de sérums isotoniques glucosés ou lactosés (méthode qui pourrait présenter un certain intérêt lorsqu'on a

---

1. Stumpke, *Deutsch med. Woch.*, 25 janvier 1912.
2. Duhot, *Annales de la Polycl. centrale de Bruxelles*, 1912.
3. Hort et Penfeld, *A critical Study of expérimental fever*. Proceedings of the Royal Society, 14 janvier 1912.

à soigner des malades en rétention chlorurée) — mais ces solutions sont difficilement stérilisables. D'autres ont purement et simplement supprimé le chlorure de sodium et employé le salvarsan alcalinisé, dissous dans l'eau pure.

Or, les accidents ne disparaissent pas avec la suppression du chlorure de sodium (Leredde) : l'emploi de néosalvarsan le prouve bien.

L'hypothèse d'une action nocive du sel marin doit être écartée.

D. — Isotonie

Sans accuser spécialement le chlorure de sodium, un certain nombre d'accidents pourraient relever d'une concentration insuffisante ou exagérée du sérum employé.

Les sérums hypertoniques ne feraient suivant les auteurs, que renforcer l'intensité des réactions.

Les sérums hypotoniques, au contraire, seraient la cause de phénomènes *d'hémolyse* pouvant amener des accidents variés.

Milian (1) a publié un cas d'HÉMOGLOBINURIE dû, selon lui, à l'emploi de l'eau distillée pure comme excipient de salvarsan ; peut-être certains cas de

---

1. Milian, *Société de Derm. et de Syphiligr.*, 4 juillet 1912.

SUBICTÈRE observés à la suite d'injections hypotoniques pourraient-ils reconnaître la même cause.

Cette interprétation n'a pas été sans soulever des restrictions ; Émery, dans ses expériences, conclut :

1° Que très rapidement (quarante minutes à trois heures après l'injection) une hémolyse considérable (100.000 hématies par millimètre cube) se produit ; cette hémolyse est d'ailleurs passagère ;

2° Qu'elle est indépendante du véhicule (eau, sérum, solutions plus ou moins alcalines), de la quantité de médicament injecté, enfin de la vitesse de l'injection.

Il suffit de remarquer que depuis les auteurs qui emploient le sérum à 9 pour 1000 jusqu'à ceux qui emploient l'eau distillée pure, personne n'a publié d'accidents graves imputables à la concentration de la solution. Si ce facteur existe vraiment, il doit être d'une importance négligeable.

La concentration *en salvarsan* de la solution a une toute autre importance.

E. — Température de l'injection

Rien de capital non plus ne peut se ranger dans cette classe de fautes possibles de technique.

Sans doute, une injection trop chaude (plus de 38 degrés) peut amener de la rougeur de la face, de la tendance au collapsus.

Peut-être une injection froide (au-dessous de 36 degrés) pourrait-elle, dans des conditions tout à fait exceptionnelles, amener un frisson.

Mais la vraie cause des accidents n'est pas là : le fait que le néosalvarsan s'injecte forcément à froid permet de négliger ces facteurs, d'autant plus que les frissons consécutifs à l'injection ne semblent point plus fréquents, à condition naturellement d'employer une eau distillée irréprochable.

F. — Rapidité de l'injection

Quelques auteurs ont pensé que la rapidité avec laquelle la solution était injectée dans l'organisme pouvait avoir une importance sur les réactions ultérieures.

Il y a quelque part de vérité dans cette assertion : il semble bien, en effet (Duhot) que le fait d'injecter *très lentement* une solution légèrement acide permet d'éviter, ou à tout le moins d'atténuer, la crise nitritoïde. Qu'injecter rapidement une quantité assez considérable de liquide dans la circulation amène une élévation de tension qui peut être préjudiciable à certains malades (cas mortel de Martius [Dr v. K... à S...], rupture d'un anévrisme méconnu pendant l'injection).

D'après Milian et Sauphar (1) il y a toujours, pendant l'injection de 606 comme de 914, un abaissement de la rapidité du pouls et pour eux certains symptômes fonctionnels tendraient à apparaître alors : sensations d'angoisse, de constriction précordiale, avec tendance à la syncope : cette hypothèse, suivant la remarque du Dr Vennin, explique à la rigueur certains accidents précoces, mais elle ne peut être rendue responsable des accidents tardifs, de beaucoup les plus graves.

G. — Concentration de la solution

Tandis que pour le 914, ce facteur est parfaitement négligeable, il a, pour le 606, une importance beaucoup plus grande.

Nous rappellons simplement que, de l'avis unanime, la solution de salvarsan dans le sérum où l'eau distillée doit être une solution étendue (on compte en général 1 centigramme de sel par 3 centimètres cubes de solvant).

Les solutions tant soit peu concentrées font apparaître, et cela dès l'injection, des symptômes fonctionnels qui sont parallèles à ceux que Milian et Sauphar indiquent par la trop grande vitesse d'injection : oppression, angoisse, état subsyncopal.

---

1. Milian et Sauphar, *Vitesse de l'écoulement et pouls pendant l'injection de 606*. Soc. de Derm. et de Syphil., 4 juill. 1912.

Mais dès que la concentration augmente dans des proportions notables, des accidents graves ou mortels peuvent survenir : tel fut le cas du malade de Frænkel et Grouven qui reçut 0 gr. 40 de 606 dilué dans 15 centimètres cubes d'eau et mourut en trois heures.

H. — Oxydation.

Le 606 est un produit rapidement altérable à l'air : il suffit de laisser débouchée une solution de salvarsan pour voir peu à peu la couleur jaune franc foncer et virer au brun, puis au violet noirâtre.

Ehrlich a montré que les premiers produits d'oxydation du dioxy-diamido-arsenobenzol ont une toxicité beaucoup plus élevée que celle du produit primitif, et que cette toxicité a déjà augmenté dans des proportions considérables avant que l'œil ait pu saisir une différence appréciable dans la teinte du liquide.

Injecter une solution préparée depuis un certain temps ou trop vivement agitée pour faciliter la dissolution du produit expose à des accidents qui peuvent être mortels : c'est donc la condamnation de la solution préparée d'avance pour servir à plusieurs malades.

III. — FAUTES DANS L'ADMINISTRATION DU NÉOSALVARSAN

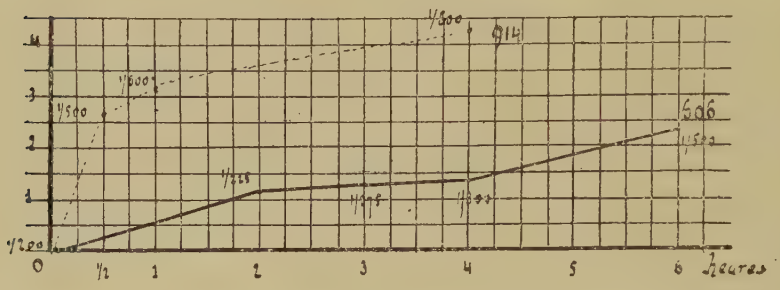
Le néosalvarsan étant neutre et directement soluble dans l'eau, précipité par les solutions chlorurées sodiques, d'un taux supérieur à 4 o/oo, rapidement décomposé par la chaleur, et parfaitemcnt utilisable en solutions très concentrées, un certain nombre d'accidents imputables à des fautes que la technique compliquée de l'injection de 606 pouvait amener, vont d'elles-mêmes disparaître. Et la majorité des auteurs reconnaît que le néosalvarsan provoque en réalité des réactions moins fréquentes. Or, si ces réactions semblent aussi plus intenses, il faut en trouver l'explication, à notre avis, dans ce fait que ce composé est aussi plus actif.

Certaines cependant persistent, telle que la crise nitritoïde ; nous avons vu à propos du salvarsan ce qu'il convenait d'en penser, telle aussi que celles qui semblent dues à la trop grande rapidité d'injection.

La véritable faute qui est à éviter dans l'emploi du néosalvarsan tient à son OXYDATION.

Nous avons déjà vu que le salvarsan, exposé à l'air en solution brunit et devient toxique. Le néosalvarsan, et c'est un reproche à lui faire, fait preuve d'un coefficient d'oxydation beaucoup plus élevé, il suffit de jeter les yeux sur la courbe que publie Ehrlich dans sa Chémothérapie pour s'en rendre compte :

Elle montre que si la dose tolérable d'une solution de néosalvarsan à 1/200 pour 20 grammes de souris est de 1 centimètre cube, cette dose tombe rapidement à 1 centimètre cube d'une solution à 1/500 après exposition à l'air d'une demi-heure, et à 1 centimètre cube d'une solution à 1/600 après exposition de une heure. Le salvarsan a une courbe de toxicité plus lente.



Courbe de toxicité du Salvarsan et du Néosalvarsan par oxydation
(Tirée de la Chémothérapie d'Ehrlich)

Ces résultats sont aisément vérifiables : une solution de néosalvarsan exposée à l'air prend rapidement une teinte plus rosée, atteignant bientôt le rouge cerise, et Castelli (1) a dernièrement démontré que, en *dix minutes*, la toxicité, pour le lapin, d'une solution de 914 abandonnée à l'air, s'est considérablement accrue. Le fait même d'aspirer le liquide avec une seringue en augmente la toxicité.

---

1. Castelli, *Uber Neosalvarsan* (*Zeitschrift. f. Chemotherapie*, 1912).

Il est admis, à l'heure actuelle, que non seulement l'oxygène de l'air peut oxyder la solution, mais aussi l'oxygène de l'eau, et tous les auteurs insistent sur ce fait qu'il faut *injecter le liquide aussitôt la dissolution effectuée*, et *qu'il ne faut point*, pour activer cette dernière, *agiter la masse à injection*.

Rappelons, à ce propos, que des cas de morts ont été publiés après injections faites dans des conditions presque incroyables. Ce sont ceux de Malmowski qui injecte une solution vieille de cinq jours, d'Eitner qui emploie un produit exposé à l'air pendant quinze jours !

Enfin, il est une explication très plausible : c'est qu'une eau impure chimiquement ou bactériologiquement peut, par elle-même, provoquer une décomposition du salvarsan ou du néosalvarsan en acides arsenicaux extrêmement toxiques (Neisser).

En résumé, il est certain qu'un certain nombre d'accidents : frissons, fièvre, réactions gastro-intestinales, douloureuses, cutanées, urinaires et nerveuses, sont en général du type précoce, peuvent et doivent être évités par l'emploi d'une technique rigoureuse, et les trois points sur lesquels devra surtout s'attacher l'attention du praticien seront : l'asepsie, la pureté de l'eau et l'oxydation des solutions.

CHAPITRE II

L'INTOXICATION BANALE

La question de l'intoxication par le salvarsan a été un des plus discutées qui soit. Ici comme ailleurs, les avis les plus contradictoires ont été émis et suivant les auteurs de cette polémique poursuivie d'abord avec tant de partialité, ce qui doit être rangée sous ce chef en fait d'accidents, c'est tout ou rien.

Actuellement, les partisans les plus convaincus des deux écoles reconnaissent qu'ils ne devaient point être aussi entiers et exclusifs dans leurs opinions, et une solution moyenne de la question prend de jour en jour plus d'importance.

Si l'on se base uniquement sur l'expérimentation et les résultats publiés par Ehrlich et Hata, il faut bien reconnaître que le salvarsan n'est véritablement « toxique » qu'à des doses élevées et dans des conditions particulières.

L'intoxication par le salvarsan n'est pas une intoxication banale

Quelles sont donc les conditions générales d'une intoxication? Pour un composé donné, l'on peut dire que l'intoxication banale apparaît pour tous les sujets d'une même espèce, dans des conditions identiques d'âge et de poids, toujours à la même dose, et c'est cette dose calculée par poids corporel qui est dite : dose toxique, ou, en expérimentation, équivalent toxique.

Chez deux animaux sensiblement identiques, le même médicament, administré de la même façon, et à même dose, produira les mêmes effets.

C'est là la loi générale.

Est-ce le cas pour les accidents de la salvarsanothérapie ?

La réponse est certes affirmative quand on atteint, chez les animaux ou les malades étudiés, la dose toxique. Or les accidents même mortels, se produisent à des doses inférieures. Mais il y a plus : pour ne rapporter que des cas de mort, il en est toute une catégorie qui se répètent avec une constance dans les symptômes bien digne d'attirer l'attention : ce sont des accidents de ce qu'on a appelé l'encéphalite hémorragique que la majorité des auteurs considèrent comme toxique; s'ils sont véritablement d'origine toxique, si ce sont des empoisonnements aigus, en un mot, comment expliquer :

a) Qu'ils se produisent avec une fréquence toute particulière au début de la syphilis ?

b) Qu'ils se produisent chez des malades sensiblement comparables (sujets vigoureux, sains, à part leur syphilis débutante : et jeunes vingt à vingt-cinq ans) à des doses variant de 0 gr. 20 (Wechselmann) à 1 gramme (Gennerich) ?

c) Que ce soit à la deuxième ou troisième injection qu'apparaisse l'accident ? Un ensemble de conditions bien spéciales doit donc être réalisé : sujet âgé de vingt à trente ans, vigoureux, atteint de syphilis au début — est-ce là bien le fait d'une intoxication banale ? Non.

Les accidents que l'on considère souvent comme ressortissant à l'intoxication sont susceptibles des mêmes remarques : il est tel accident qui, dans des conditions analogues des malades, se produit indifféremment à doses fortes ou à doses faibles, à la première ou à d'autres injections, au début de la syphilis ou à ses périodes avancées, à des doses inférieures parfois à celle qu'à déjà supportées le malade ; il est même des cas d'accidents graves survenus chez des patients pour lesquels le traitement arsenical a pu être continué plus tard, à des doses supérieures à celle qui a produit l'accident.

Voici donc des conditions d'apparition qui ne s'accordent point avec l'intoxication *banale* par le salvarsan, aussi a-t-on cherché, comme nous le verrons, à les expliquer par des prédispositions spéciales du malade.

L'intoxication par le salvarsan n'est pas une intoxication arsenicale pure

D'autre part, si les accidents observés à la suite de l'emploi des dioxy-diamido-arsenobenzols sont bien dûs à l'action toxique de l'arsenic, les allures cliniques qu'ils revêtent doivent correspondre à celles des empoisonnements par ce toxique.

Or, quel est le syndrome capital de l'intoxication arsenicale ? C'est, n'en déplaise à Obermiller, le syndrome cholériforme. Est-il souvent réalisé dans les accidents du 606 ? La lecture des observations ne nous le prouve pas.

Obermiller, dans son travail très documenté, donne comme *symptômes principaux* de l'intoxication arsenicale typique :

a) Les frissons ;

b) La fièvre ;

c) La diarrhée.

Nous acceptons la diarrhée, symptôme constant en effet ; mais les manuels de toxicologie ne nous apprennent point à considérer la fièvre, symptôme très rare dans les intoxications par substances minérales, ni surtout les frissons comme phénomènes primordiaux de l'empoisonnement par l'arsenic. Relisons les observations « d'intoxications arsenicales typiques par le salvarsan » et nous y trouvons à peu près constamment la fièvre, et rarement les frissons.

Les symptômes morbides, auxquels peut donner

lieu l'injection de 606 ou de 914, sont extrêmement nombreux, cela va de soi, plus nombreux peut-être, et certainement plus disparates que ceux que provoque l'arsenic (arséniate de soude et liqueur de Fowler, par exemple). Il est certain que l'on a voulu conclure trop fermement et que l'on a admis comme faisant partie du tableau clinique des empoisonnements par l'arsenic et le salvarsan, un certain nombre de symptômes qui tiennent uniquement au malade : notons en particulier la douleur des gencives, inconnue avec l'arsenic, observée avec le salvarsan, et que l'hypothèse d'une réaction locale due à la destruction des spirilles de la bouche par l'arsénobenzol explique plus rationnellement. La leucocytose a-t-elle jamais été un symptôme d'intoxication arsenicale ?

L'arsenic est un poison de système nerveux, mais il ne l'est que dans des conditions particulières : ou bien à des *doses formidables* et alors on observe des accidents sidérants démontrant à n'en pas douter l'inhibition des centres nerveux : ce sont ces cas que l'on appelle « asphyxie arsenicale » par exemple et que les observations montrent être dues à l'introduction dans l'organisme de doses massives d'arsenic : les observations de morts subites ou très rapides avec symptômes nerveux après injection de salvarsan ne se sont point produites avec des doses permettant une telle hypothèse.

Ou bien, ils apparaissent à la suite d'usage *prolongé* d'arsenic, et ce sont les paralysies arsenicales

et les mélanodermies. Il se passe pour l'arsenic ce qui se passe pour le plomb : rares sont les observations de paralysies saturnines consécutives à un empoisonnement aigu. L'alcool est aussi un poison du système nerveux : existe-t-il une seule observation de paralysie alcoolique due à une intoxication massive ?

Du syndrome très complexe que semble réaliser l'intoxication par le salvarsan et qui comprend des accidents digestifs, hépatiques, rénaux, cardio-vasculaires, nerveux, cutanés, il est certes possible de retenir un certain nombre de symptômes et de les grouper artificiellement pour donner le tableau de l'intoxication typhique et décrire des formes gastro-intestinales, nerveuses, cutanées, etc.

Un travail semblable est réalisable avec toute affection présentant un complexus symptomatique très étendu et avec les symptômes observés dans une méningite tuberculeuse par exemple, il est parfaitement possible de réaliser l'aspect clinique d'une intoxication donnée.

Ceci posé, nous tenons à proclamer qu'il n'entre nullement dans notre pensée l'idée de nier des formes cliniques spéciales, à tel point que nous les étudierons bientôt ; nous voulons seulement rappeler combien est arbitraire souvent cette division et faire pressentir qu'un certain nombre de phénomènes morbides pourront en être distraits pour être rangés sous un autre chef d'explication.

Pour en terminer avec ces considérations géné-

rales, nous rappellerons que des accidents comparables à ceux du salvarsan ont été observés à la suite d'intoxications par beaucoup d'autres substances : (viandes avariées, poisson, saucisses, oxyde de carbone, phosphore) nous reviendrons sur ces faits, et nous conclurons : *que l'intoxication par le salvarsan n'est point une intoxication banale* parce qu'elle se produit dans des conditions très particulières et semble souvent indépendante de la dose comme apparition et comme intensité ; *que l'intoxication par le salvarsan ne réalise point le tableau clinique typique de l'intoxication arsenicale* et qu'il faut admettre qu'elle présente une allure spéciale qui n'est point celle de l'arsenic.

Nous pensons actuellement, étant donnée la faible toxicité, expérimentalement démontrée, de ce corps, et sa rapide oxydation, qu'un certain nombre des cas publiés ressortissent à l'injection d'un *produit altéré*.

Le salvarsan produit donc des intoxications dans des conditions particulières : nous allons les envisager maintenant.

Il nous semble qu'elles se réduisent surtout à deux principales :

Le rapprochement des injections ;

L'accumulation par élimination insuffisante.

A. — RAPPROCHEMENT DES INJECTIONS

Un certain nombre de cas d'accidents se rangent indéniablement dans ce groupe. Si nous nous repor-

tons aux critiques adressées aux modes d'injection du salvarsan, nous verrons que la principale pour les injections intra-musculaires est l'impossibilité de savoir si la dose donnée à un malade a été totalement utilisée par lui et totalement éliminée. L'on est donc fatalement exposé dans ces cas à injecter à nouveau un malade qui présente encore dans ses muscles une quantité parfois forte de sel arsenical, pour prévenir le retour d'accidents syphilitiques. C'est la critique générale adressée à l'emploi des injections insolubles.

Pour les injections intra-veineuses, nous avons vu que l'élimination de la plus grande partie de la dose injectée n'était effectuée que vers le cinquième ou sixième jour.

Réinjecter les malades avant ce terme, c'est courir le risque d'une accumulation de médicament.

Or, s'il est relativement facile de fixer l'intervalle devant séparer deux injections successives d'arséno-benzol par la voie intra-veineuse, il est beaucoup plus difficile de le faire en toute sûreté pour les injections intra-musculaires : c'est là une des raisons qui doivent faire limiter leur emploi.

Les accidents imputables aux injections trop rapprochées deviennent de plus en plus rares depuis que l'on a étudié plus strictement l'élimination du sel. Ce sont donc des accidents relativement anciens que nous aurons à étudier et qui trouvent leur raison d'être dans les techniques dès l'abord proposées, recommandant par exemple pour le néo-salvar-

san les injections répétées à deux jours d'intervalle. « Le principal danger de la technique de Schreiber ne se trouve pas dans l'élévation des doses mais dans le rapprochement des injections. » (Leredde.) Et les auteurs qui ont observé ces accidents sont ceux qui injectaient de fortes quantités (1,50) de 914 à de faibles intervalles (2 jours), Duhot et Bayet entre autres.

Névrites arsenicales

Les premières observations de névrites dues à l'emploi du néo-salvarsan sont dues à Duhot (1).

Il les décrit de la façon suivante :

« Quinze à vingt jours après la fin de la cure, surviennent des fourmillements, puis des douleurs dans les pieds et les mollets, accompagnées d'une sensation de froid et d'engourdissement.

» Parfois la peau se tuméfie, elle devient rouge, sèche, squameuse.

Lorsque les accidents s'aggravent, des crampes et des phénomènes paralytiques surviennent, les réflexes tendineux sont supprimés, la vessie, le rectum sont respectés.

» Des accidents semblables, mais moins intenses peuvent survenir au niveau des mains : la force musculaire diminue, le malade laisse tomber les objets

1. Duhot, *Étude préliminaire et expérimentale sur le néo-salvarsan.* (*Revue belge d'Urologie et de Dermatosyphiligraphie*, n° 2, 1912.

qu'il a saisis entre les doigts, c'est la paralysie arsenicale. Jamais il n'existe de phénomènes cérébraux, jamais de troubles auditifs, ni visuels. »

D'autres cas de paralysies semblent ressortir à cette faute de technique. « Bayet (1) a publié un cas de paralysie incomplète des avant-bras, des mains et des doigts, avec parésie et atrophie d'un interosseux, sensibilité des nerfs à la pression et tuméfaction du médian chez une jeune femme atteinte de roséole qui avait reçu, en cinq injections, 2 gr. 50 de néo-salvarsan, seulement, *mais en quatorze jours.* » (Leredde. *Les accidents du néo-salvarsan.*)

Srolomin (2) publie un cas de polynévrite après l'injection de doses de 914 et de 606 répétées à des intervalles de deux jours. Les extenseurs des jambes furent surtout touchés et l'on notait : douleurs, sensibilité à la pression des nerfs et des muscles, paresthésies, douleurs lombaires, faiblesse et amaigrissement des extrémités inférieures, diminution de l'excitabilité faradique et réaction de dégénérescence, diminution et disparition des réflexes. Bien d'autres cas ont été publiés et si certains d'entre eux semblent bien être des névrites arsenicales (Wechselmann et Sieskind, Jordan) beaucoup doivent au contraire être considérés comme des neuro-récidives.

Les paralysies arsenicales ne sont point les seuls accidents que peut entraîner le rapprochement exagéré des injections. Si elles se produisent chez des

1. Bayet, *Journal médical de Bruxelles*, 1912, n° 37.
2. Srolonim, *Medizinskoje Obasrenje*, n° 7, 1913.

sujets dont les organes internes et particulièrement ceux qui ont une fonction d'exerétion semblent sains, combien ce mode d'application doit-il être dangereux chez des malades tarés. Un certain nombre de cas de morts ont ainsi été observés, ainsi que nous le verrons.

B. — ACCUMULATION DES DOSES

Lorsque l'élimination du salvarsan se fait d'une façon régulière, il est possible, en ne répétant les injections qu'à des intervalles suffisants, d'éviter les accidents que provoque dans l'organisme la présence d'une quantité trop importante de médicament.

Mais il est aussi des cas, et ils sont très nombreux, où cette élimination ne se fait que d'une façon ralentie et irrégulière : ce sont ceux où les organes d'excrétion du malade sont atteints. A ce titre, doivent surtout être examinés le foie et les reins.

D'autre part, il est d'autres organes dont l'atteinte antérieure devient un obstacle à l'administration du salvarsan : tels que les systèmes cardio-vasculaire et nerveux.

Ehrlich l'avait bien prévu quand il posait, en livrant le salvarsan aux expérimentateurs, les contre-indications que le raisonnement et la prudence lui conseillaient. Lorsqu'au début d'application du nouveau mode de traitement, des accidents se produi-

sirent, une des premières pensées des médecins les ayant observés, fut que ces contre-indications devaient être plus nombreuses encore que ne l'avait proclamé Ehrlich. Aussi le nombre des cas où le salvarsan fut réputé dangereux augmenta-t-il bientôt dans des proportions excessives au point que l'on put dire ironiquement que seuls étaient justiciables du traitement par le salvarsan les individus bien portants.

A mesure que fut mieux connu le nouveau composé arsenical, ces contre-indications primitives et secondaires furent peu à peu discutées, puis négligées. On reconnut alors que, pour bien des cas, Ehrlich avait été trop prudent, que l'on pouvait, en opérant avec circonspection, parfaitement faire tolérer le salvarsan à des malades auxquels il eut été refusé dès l'abord. C'est ainsi que maintenant, l'on traite des aortites syphilitiques, des gommes de foie, des néphrites syphilitiques, des tabétiques et des paralytiques généraux. La prudence est de règle dans ces cas, mais des succès inespérés ont été observés qui poussent actuellement à employer le salvarsan chez certains patients tarés.

Or, cette tolérance du médicament chez ces malades (ce qui prouve d'abondant sa non-organotropie, remarquons-le en passant), est une acquisition de date récente, et le fait est aisément compréhensible si l'on songe que l'on n'injecte plus maintenant d'emblée de fortes doses aux malades.

Il faut cependant savoir que des accidents sont,

dans ces conditions, toujours possibles et que de pénibles surprises peuvent être réservées ainsi aux médecins. Ce qui complique encore le problème, c'est que les tares que présentent les malades peuvent être absolument latentes cliniquement.

Exemple, le cas mortel de Bar concernant une jeune femme enceinte de six mois qui fut injectée avec le néosalvarsan, et chez laquelle on s'aperçut que le rein n'éliminait pas ou presque pas d'arsenic. L'autopsie ne put être pratiquée et l'on ne connut pas les lésions rénales que, durant la vie, rien n'avait pu faire prévoir.

Ces cas sont, d'ailleurs, tout à fait exceptionnels ; il n'en reste pas moins qu'avant d'appliquer le traitement d'Ehrlich, il faut pratiquer l'examen complet pour éviter les accidents qui peuvent porter sur les organes que nous allons maintenant étudier, en commençant par les organes chargés de l'élimination de médicament.

Accidents hépatiques

Le salvarsan ne produit au niveau du foie aucun symptôme qui lui soit propre. Les observations publiées relatent des cas de subictère, d'ictère catarrhal simple, d'ictère grave enfin. Il faut être assez circonspect en lisant ces relations : l'on sait, en effet, que la syphilis peut à son début produire des ictères infectieux bénins secondaires, souvent hémolytiques, qui gué-

rissent spontanément, que le salvarsan n'empêche point de guérir, dont il active même la disparition (Le Gendre et Garsaux) ; que, plus tard, certaines hépatites syphilitiques s'accompagnent d'ictère, prenant parfois le type d'ictère de cirrhose de Hanot ainsi que le montrent de très récentes observations ; qu'enfin, l'ictère grave syphilitique n'est point un fait inconnu, s'il est rare.

La syphilis a donc une certaine prédilection pour le foie, et un nombre appréciable d'ictères observés après salvarsan ne sont point des ictères toxiques.

L'expérimentation chez les animaux, quelques autopsies chez l'homme, démontrent que le foie contient à peu près constamment de l'arsenic après traitement arsenical, que le composé employé soit le salvarsan ou le néosalvarsan, ou bien d'autres plus anciens, tels que l'arséniate de soude, l'arsénite de potasse, et cela souvent *sans que microscopiquement comme histologiquement la glande présente la moindre lésion.* Le fait démontre simplement que le foie remplit bien son office, qu'il emmagasine les métaux lourds, l'arsenic comme le mercure, pour en régler peu à peu l'utilisation et d'ailleurs qu'il le tolère à doses assez considérables.

Mais que l'on suppose le rein atteint de néphrite interstitielle : l'arsenic va rester dans le foie, inemployé ; les doses successives, parfois trop rapprochées, vont en augmenter la quantité, et il viendra un moment où éclateront des phénomènes toxiques.

Nous laisserons de côté, délibérément, les ictères

fugitifs, légers, précoces, qui peuvent être dus à des impuretés de l'eau, et dans certains cas à la réaction d'Herxheimer ; nous étudierons seulement ici les ictères plus prolongés et les ictères graves.

Les ictères observés après l'administration de salvarsan ont été rangés par les auteurs qui les ont spécialement étudiés sous deux classes opposées.

Pour les uns (Klaussner, Milian), ces ictères sont des *ictères hémolytiques* et selon eux ils reconnaissaient comme mécanisme la forte destruction des globules rouges que provoque l'injection (intra-veineuse surtout) de salvarsan, la formation de pigments biliaires et d'urobiline aux dépens de l'hémoglobine ainsi mise en liberté : ce sont donc des ictères sanguins.

M. Milian (1) leur donne les caractèristiques suivantes :

Tardive apparition après les injections (15 jours).

Début par une réaction générale marquée (due à l'injection).

Peau d'abord rouge brique, puis verdâtre, puis jaune, enfin jaune terreux, café au lait pigmentaire.

Décoloration des matières.

Foie petit, grosse rate.

Urines d'abord rouge brique, ce qui serait en rapport avec l'hémoglobinurie du début et contenant alors une très forte proportion d'albumine, puis

1. Milian, *l'Ictère du salvarsan (Annales des maladies vénériennes*, 1911, n° 10, p. 128.

vertes, foncées, contenant une extrême abondance de l'urobiline.

État saburral des voies digestives.

Atteinte marquée de l'état général (amaigrissement, faiblesse) terminaison par une crise, en particulier urinaire (4 litres).

A l'appui de ces constatations, l'auteur rapporte un cas concernant une femme de Buenos-Ayres, chez laquelle le professeur Gilbert, consulté, porta le diagnostic de cholémie familiale : l'enfant de cette femme avait eu pendant la traversée d'Amérique en France une jaunisse sur le paquebot.

D'autres auteurs (Lévy-Bing et Durœux) (1) considèrent cet accident comme un *ictère hépatique* dû à l'action toxique de l'arsenic sur le foie et ils décrivent le type suivant :

Rapide apparition après les injections.

Début par une réaction générale marquée (due à la lésion hépatique).

Signes d'intoxication biliaire : prurit, état saburral des voies digestives, anorexie, vomissements, un peu de ralentissement de pouls.

Non décoloration sensible des matières.

Légère augmentation de volume du foie avec légère sensibilité à la pression à son niveau.

Urines brunâtres contenant des pigments et des acides biliaires.

---

1. Lévy-Bing et Durœux, *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1912.

État général très atteint : anémie et amaigrissement considérable.

Convalescence lente et progressive.

Pas d'hémolysines dans le sérum sanguin, augmentation de la résistance globulaire.

Les deux cas sur lesquels ils basent leur description concernent respectivement un alcoolique et un malade ayant fait des séjours prolongés au Mexique.

Un cas de mort doit en être rapproché : c'est celui qu'a publié Hoffmann : enfant de quinze ans. Scrofuleux, hérédo-syphilitique, ayant reçu 0 gr. 60 de salvarsan en 2 injections, l'une intra-musculaire, l'autre intraveineuse et chez lequel l'ictère ne débuta que quarante-cinq jours après la dernière injection. Il est douteux que, dans ce cas, le salvarsan soit la cause immédiate de cet ictère.

Si nous envisageons les cas mortels accompagnés d'ictère, nous voyons que certains d'entre eux sont apparus après des injections faites à *intervalles trop rapprochés*, tel le cas de Séverin et Heinrichsdorff où le malade reçut 1 gr. 20 d'arsenobenzol en cinq jours. Dans d'autres cas, le foie, lui-même est atteint antérieurement de l'infection ; tel le grand *alcoolique* de Lévy dont l'ictère fut accompagné d'une éruption scarlatiniforme, ce qui tendrait à prouver la nature toxique ; on put en rapprocher le cas de Lane concernant une *syphilis maligne*, mais l'absence d'autopsie ne permet par une conclusion ferme.

Ailleurs, le rein est atteint de *néphrite interstitielle*

et devait mettre obstacle à l'élimination normale (cas de Rille).

A côté de ces cas d'ictère, nous rangerons, tout à fait arbitrairement, parmi les accidents hépatiques le seul cas de mort observé chez un DIABÉTIQUE. Il s'agit d'un malade traité par Willige, syphilitique ancien (18 ans), diabétique depuis huit ans, porteur d'un gros foie noueux et dans un état général précaire. Les urines contiennent de 2 gr. 50 à 3 grammes d'albumine. Il présente en outre des alternatives d'exaltation et de dépression qui peuvent faire penser qu'il est en imminence de coma. En effet, après une injection de 0 gr. 35 de 606 sous-cutané, il fait une réaction locale vive, un érythème probablement toxique le lendemain, et, le quatrième jour, un coma qui, quoiqu'on en ait dit est bien un coma diabétique, l'acétonurie spécifiée dans l'observation *originale* est là pour le prouver. Le foie et le rein contenaient tous deux de l'arsenic à l'autopsie. En résumé, des reins insuffisants forcent l'arsenic à s'accumuler dans un foie très touché, chez un malade diabétique cachectique.

Accidents rénaux

Les accidents portant sur l'appareil urinaire ont été observés avec une grande fréquence et ils varient comme importance depuis l'albuminurie la plus insignifiante jusqu'à l'urémie aiguë qui emporte le malade.

Il nous faut répéter ici ce que nous avons dit pour le foie, à savoir que la syphilis peut à elle seule amener très fréquemment des lésions rénales, et cela dès les toutes premières semaines de l'affection ; les cas de néphrite préroséolique d'Audry en sont la preuve. Un autre fait est assez particulier à ces déterminations rénales, c'est leur latence si fréquemment observée malgré une quantité d'albumine souvent très considérable.

Enfin, dans l'interprétation des observations, il est deux points sur lesquels il convient d'insister tout spécialemennt : c'est, d'une part, que souvent les urines n'ont point été examinées avant le traitement arsenical et que l'on manque ainsi d'une base de discussion solide ; c'est, d'autre part, que l'on ne sait point toujours exactement si toutes les précautions nécessaires ont été prises au point de vue du bon aloi de l'eau employée. Nous avons vu, en effet, qu'une eau imparfaitement préparée peut par elle même provoquer de l'albuminurie. Des cas d'anurie suivie de mort ont, en effet, été publiés (cas de Tucker et de Favento) qui sont dûs à cette cause.

L'expérimentation montre avec Schreiber (1), Duhot (2), Stühmer (3), que le salvarsan (ou le néosalvarsan) ne détermine jamais d'albuminurie ; Hudelo, Montlaur et Bodineau, dans leur étude sur le néosalvarsan, ne l'ont point signalée.

1. Schreiber, Société de méd. de Magdebourg, 30 mars 1912.
2. Duhot, *Revue belge d'Urologie et de Dermatosyphiligraphie*, avril 1912.
3. Stühmer, *Deutsche medizinische Wochenschrifft*, 23 mai 1912.

Notons en passant que Nicolas et Moutot (1) estiment même que l'albuminurie n'est pas une contre-indication « le 606 étant moins toxique pour le rein que le mercure ». Nous avons vu que Wechselmann professait une opinion encore plus intransigeante.

Quoi qu'il en soit, l'on trouve peu de travaux consacrés aux accidents rénaux du 606. Si dans un certain nombre d'observations, l'on trouve notée, souvent accessoirement, la présence d'une légère quantité d'albumine dans les urines, il n'y a point d'intermédiaire entre ce phénomène passager, dont l'origine salvarsanique nous paraît, dans la majorité des cas, tout à fait discutable, et les grands accidents mortels de l'urémie aiguë. C'est dire qu'il n'a pas été publié, à notre connaissance tout au moins, d'observation de néphrite aiguë d'intensité moyenne par le salvarsan dont l'origine soit certaine.

Au contraire, un certain nombre de cas mortels ont été publiés, où les reins, antérieurement au traitement, étaient dans un état de dépréciation souvent fort accusée : la néphrite chronique interstitielle est notée dans nombre d'observations : citons entre autres celles de Wolbarst, Schlasberg, Rille, Alkmvist, Schottmüller, Willige, Dr.O. de B... (Martius), etc, etc.

Il est d'autres cas où l'on note la présence d'une néphrite aiguë parenchymateuse qui peut être l'aggravation par le salvarsan d'une lésion préexistante,

---

1. *Loc., cit.*, p. 283.

nous n'en voulons pour exemple que le cas de Gennerich : malade atteint de syphilis secondaire, traité au calomel et ayant un peu d'albumine dans ses urines et qui reçoit à deux jours d'intervalle, 3 injections intra-veineuses de 606 de 0 gr. 60 + 0 gr. 80 + 1 gr. Dès le lendemain de l'injection apparaissent des phénoménes urémiques constitués par des convulsions et du coma et que l'on traite par des injections du sérum artificiel, qui se répétent le surlendemain où la mort arrive. Concluons avec Gennerich : mort par rétention du salvarsan due à une insuffisance fonctionnelle du rein — mais rappelons aussi : la tare antérieure, les injections faites à des intervalles trop rapprochés, la rapidité d'apparition des accidents : peut-être s'agit-il là d'une réation d'Herxheimer locale ? C'est possible ; en tout cas le traitement opposé à ces accidents (injection de sérum) ne pouvait guère que les aggraver. Parmi les observations où l'on note une néphrite aiguë, il en est un certain nombre où cette lésion semble bien être primitive. La majorité de ces cas s'accompagne de symptômes nerveux : or il est bien rare que les auteurs qui relatent et discutent ces faits concluent à de l'urémie et la cause de la mort est presque toujours rapportée aux accidents nerveux de l'encéphalite hémorragique.

Somme toute, il semble bien que quelques malades sont morts *avec* de la néphrite aiguë, mais non par néphrite aiguë. L'exemple du cas de Ravaut et Cain est typique à cet égard. Il s'agissait d'un malade

atteint de néphrite syphilitique avec albuminurie oscillant entre 13 et 18 grammes. Devant le bon état général du malade, on fait une première injection intraveineuse de 0 gr. 40 de 606, bien supportée, puis quatre jours après, une injection intra-musculaire de 0 gr. 70. Dès le lendemain, on observe de l'oligurie, de la diminution des chlorures et de l'urée ; puis apparaissent de l'œdème et tous les symptômes de l'urémie : céphalée, insomnie, dyspnée, épistaxis, myosis, bruit de galop, délire et convulsions. Le malade meurt anurique dix-neuf jours après sa seconde injection (Miskdjian) C'est bien ici l'urémie et non le salvarsan qui a tué le malade.

Accidents gastro-intestinaux

Lorsque l'on lit les observations de malades traités par le 606 et le 914, on trouve noté avec une extrême fréquence la présence d'accidents gastro-intestinaux. Cela tient, nous semble-t-il, à ce que l'on ne publie que les observations qui sont intéressantes justement par la présence d'accidents morbides, car beaucoup de malades ne présentent jamais ni nausées, ni vomissements, ni diarrhée au cours de leur traitement.

Nous venons de dépouiller les observations de 66 malades que nous avons récemment observés et qui tous ont reçu au moins une série (4 injections) de néosalvarsan. Sur les 66, 39, c'est-à-dire plus de

la moitié, n'ont jamais présenté un accident de ce genre.

Sur les 27 restants, 7 ont présenté, de loin en loin, à titre exceptionnel, pourrait-on dire, soit des nausées, soit des vomissements ; 8, de la diarrhée ; 4, tantôt des nausées, tantôt de la diarrhée. Les phénomènes paraissent plus fréquents chez 6 malades à symptomatologie gastrique, chez 2 à symptomatologie intestinale.

Dans la grande majorité des cas, la survenance de ces accidents ne paraît liée à aucune loi précise, et en particulier elle semble indépendante de la dose.

Exemples :

M. R..., syphilis secondaire, reçoit à huit jours d'intervalle 0 gr. 20 + 0 gr. 30 + 0 gr. 60 + 0 gr. 90 de néo salvarsan sans aucune réaction gastro-intestinale. A la seconde injection de 0 gr. 90, il a un peu de diarrhée; de même à 1 gr. 05. A 1 gr. 20, il a des nausées fréquentes, un vomissement, mais pas de diarrhée. A la seconde injection à 1 gr. 20, ni nausées, ni vomissements, ni diarrhée.

Mme R..., femme du précédent, reçoit 0 gr. 20 de 914 et il apparaît alors des douleurs ostéocopes de syphilis secondaires (réaction de Herxheimer). A 0 gr. 30 + 0 gr. 60 + 0 gr. 90, aucun symptôme ; à 0 gr. 90, quelques vomissements ; à 0 gr. 90 + 0 gr. 90 + 1 gr. 05, aucun accident.

M. M..., syphilis secondaire, reçoit : 0 gr. 20 + 0 gr. 45 + 0 gr. 75 + 1 gr. 05 de néosalvarsan. Il présente seulement un peu de diarrhée à 0 gr. 75.

M. G..., syphilis datant de dix-sept ans, présente de la

diarrhée à 0 gr. 20 et reçoit ensuite 0 gr. 30 + 0 gr. 60 + 0 gr. 60 sans aucun incident.

M. F..., tabétique, a un peu de diarrhée à 0 gr. 20, puis supporte 0 gr. 30 + 0 gr. 45 + 0 gr. 75 + 1 gr. 05 sans phénomène gastro-intestinal. A la seconde série, il présente à la première injection (0 gr. 60) des nausées et des vomissements ; les injections suivantes, 0 gr. 90 + 1 gr. 05 + 1 gr. 05 ne donnent lieu à aucun phénomène morbide.

Le fait que l'on puisse élever progressivement les doses à la suite d'accidents gastro-intestinaux *précoces*, nous semble incompatible avec les théories, qui voient dans ces accidents les manifestations d'un phénomène d'intolérance, ou d'un phénomène toxique banal.

Il ne faut pas oublier que la voie intestinale est une voie normale d'élimination de l'arsenic, et il n'y aurait rien d'étonnant à ce que l'intestin réagisse au produit à éliminer : cela est vrai dans nombre de cas ; nous avons eu l'occasion d'observer à ce propos 2 malades chez lesquels ces phénomènes semblent avoir la valeur d'un phénomène critique. Tous deux, quelques heures après leurs injections, se sentent mal à l'aise, l'un a « le cœur barbouillé », l'autre des borborygmes. Six à huit heures après l'injection, l'un a une selle liquide « jus de melon », l'autre un ou deux vomissements, couleur de bière claire, et tout malaise disparaît dès lors rapidement.

Ces phénomènes précoces, quand l'intestin et l'estomac sont sains, n'ont donc aucune gravité. Si

les malades présentent d'une façon si capricieuse, au cours de leurs traitements de telles réactions gastro-intestinales, il en faut rechercher la cause, à notre sens, dans l'état de leur hygiène alimentaire les jours qui ont précédé l'injection.

Il n'en va pas de même pour les malades dont le tube digestif est atteint d'une affection chronique. Nous avons vu parfois s'exagérer la constipation : cela paraît exceptionnel : le plus souvent, la réaction intestinale se fait dans le sens d'exagération exonératrice. Chez un malade ayant eu autrefois une entérite aiguë de nature mal déterminée et qui ne donnait pas lieu à aucun symptôme, nous avons eu l'occasion d'observer, aux premieres injections, une reprise de ces phénomènes (1). Que ce soit le salvarsan qui agisse par lui-même sur un organe en état de moindre résistance, ou du salvarsan altéré dans l'organisme, sorte de « para-606 » suivant l'idée de M. Milian, ces réactions ne sont pas exceptionnelles : nous avons vu chez un malade atteint de tuberculose prostatique une crise de ténesme vésical suivre la première injection, fait à rapprocher de celui rapporté par Pinkus, où une urethrite à gonocoques passée à l'état de chronique, subit une poussée aiguë du fait l'injection. Nous ne croyons pas que l'action vaso-dilatatrice que possède le salvar-

1. Un cas semblable a été publié par M. Leredde, *Infection intestinale avec état typhoïde consécutive à une injection de néo-salvarsan (guérison)* (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, 7 janvier 1912.

san et qu'il tient de sa composition arseniée organique puisse seule entrer en jeu dans la genèse de ces phénomènes.

Ailleurs, ces réactions gastro-intestinales semblent relever de la réaction de Herxheimer et suivre la loi de la fièvre de même origine : tel ce cas d'une tabétique dont la dernière série d'injections a donné lieu aux réactions suivantes : à 0 gr. 90 de 914, quelques nausées, 3 ou 4 vomissements ; à 1 gr. 05, céphalée, douleurs fulgurantes, diarrhée, nausées et vomissements, fatigue générale : les réactions s'élèvent donc avec la dose, mais elles diminuent quand on se maintient à cette même dose, car la dernière injection, à 0 gr. 05 donne lieu à une simple lourdeur de tête, ni douleur, ni diarrhée, léger état nauséeux, un ou deux vomissements.

Un autre tabétique, qui réagit à des injections par de la diarrhée, n'eut aucune réaction intestinale à 0 gr. 20 + 0 gr. 30 + 0 gr. 45 + 0 gr. 75. A 0 gr. 90 apparut une diarrhée très intense prolongée plusieurs jours. En présence de ce symptôme, on n'éleva pas la dose : les 2 injections suivantes, faites toutes deux à 0 gr. 90 amenèrent une diarrhée moins intense ; une dernière injection à 0 gr. 90 n'amena que quelques selles liquides. Le traitement fut repris depuis sans aucun phénomène du même ordre.

Un fait analogue se produit pour les nausées et les vomissements des crises gastriques : il y a d'abord exagération, puis diminution des accidents quand on prolonge le traitement et que l'on élève les doses.

Les réactions gastro-intestinales *tardives* semblent au contraire relever d'un autre processus et prennent bien l'allure d'un phénomène toxique ; nous n'en avons jamais vu pour notre part, mais dans la plupart des observations que nous avons lues, il s'agissait, soit d'un malade dont le foie ou les reins étaient insuffisants, soit d'un patient soumis à des doses trop rapidement répétées, d'un produit dissous dans une eau impure souvent, ou injecté trop longtemps après sa préparation.

Quant aux symptômes étudiés par M. Milian et qu'il rapporte à l'intolérance : goût spécial dans la bouche, salivation abondante, gorge sèche, ils ne nous ont pas paru fréquents et n'ont jamais été un obstacle de quelque valeur à la continuation du traitement. Il faut aussi remarquer que, chez certains nerveux, le goût spécial, salé ou éthéré, qu'ils accusent, amène presque dès la fin de l'injection quelques nausées, parfois un ou deux vomissements, qui ne se renouvellent plus dans le cours de la journée. Ce goût, chez quelques malades, se prolonge quelques jours.

Les phénomènes gastro-intestinaux nous semblent donc être, malgré tout, assez rares ; le plus souvent, ils sont précoces et relèvent d'un état gastro-intestinal saburral et passager, ou plus prolongés et conditionnés par une affection chronique du tractus digestif; parfois, ils doivent se rapporter à la réaction d'Herxheimer ; rarement ils sont tardifs et rentrent alors fréquemment dans la catégorie des fautes de technique.

Parfois enfin, rien de plausible ne paraît pouvoir les expliquer.

Accidents cardiaques

Nous envisagerons d'abord rapidement les cas publiés de rupture d'anévrismes consécutifs à l'injection de salvarsan. L'un d'eux nous est déjà connu (Dr v. K... à S...-Martius) et ne put avoir pour cause que l'augmentation de pression que provoque l'injection dans les veines d'une certaine quantité de liquide. Cette mort serait aussi bien survenue après infusion de sérum artificiel. La même remarque s'applique au cas de Kobler.

Les accidents cardiaques observés sont : le collapsus passager, le collapsus progessif, la mort subite.

Les expériences de Auer et de Wechselmann nous ont appris que le salvarsan, en solution alcaline était parfaitement toléré par le cœur, mais qu'une excitation trop forte de cet organe en pouvait amener l'arrêt momentané ou définitif ; que le salvarsan en solution acide était au contraire mal supporté, qu'il se produisait du ralentissement et de la faiblesse des battements cardiaques, de l'hypotension, et finalement l'arrêt du cœur ; qu'enfin l'action du salvarsan semble porter sur la fibre myocardique et non sur le système nerveux cardiaque.

Or, nous connaissons déjà un de ces accidents : il fait partie de la crise nitritoïde, c'est cette lipothymie,

cette syncope observée dans presque tous les cas, et qui cède eu général rapidement : c'est à un processus semblable que doit se rapporter le collapsus passager qui est toujours précoce. A part ces cas bénins, les accidents graves de collapsus surviennent chez des malades tarés ; il est très rare que l'autopsie ne révèle pas des lésions cardiaques souvent fort graves : insuffisance aortique avec hypertrophie cardiaque, hypoplasie du cœur et de l'aorte, et un ensemble de trois lésions qui constituent la *triade de Martius* : aortite syphilitique, sclérose des coronaires, dégénérescence myocardique. Parfois les lésions cardiaques sont la conséquence d'une néphrite chronique, très souvent retrouvée à l'autopsie ; ce sont presque toujours des artério-scléreux, des alcooliques, des tabagiques, des nerveux, qui sont victimes d'accidents de ce genre.

Les symptômes observés sont variables : tantôt il s'agit de mort subite (cas de Spiethoff, de Martius), tantôt de collapsus progressif (Dr O. de B., Martius, un autre cas de Spiethoff), les accidents surviennent de quelques heures à onze jours après l'injection.

Il est à remarquer qu'en général, quand les accidents sont survenus tardivement, l'injection de salvarsan a été bien supportée. Martius ne note qu'une seule fois des malaises et des vomissements (syphilis cérébrale), si bien que l'action toxique du médicament ne semble point toujours prouvée.

Comme le dit très justement Miskajan, il convient d'être très prudent dans l'interprétation de ces faits.

Les sujets ayant des lésions graves du cœur peuvent, en effet, mourir subitement sans cause appréciable. La relation de ces cas de morts avec l'injection de salvarsan devient alors très discutable.

Ajoutons que certains malades avaient d'autres lésions capables d'expliquer leurs accidents, tel que ce malade de Werther qui présentait un gros foyer de ramollissement, de l'endartérite cérébrale gommeuse, celui de Martius qui avait une hémorragie cérébrale.

Concluons que si, dans certains cas, le salvarsan semble bien avoir été la cause des accidents observés, il est nécessaire, plus que jamais, de traiter les malades accusant des troubles cardiaques, les artério-scléreux marqués, ceux qui ont des lésions d'auscultation, avec la plus grande prudence.

Accidents nerveux

Nous serons très bref sur ce chapitre. Nous savons déjà que dans la salvarsanothérapie les accidents nerveux, précoces ou tardifs, sont extrêmement fréquents. Les uns nous sont déjà connus, ce sont les neuro-récidives et nous savons que ce sont des accidents non pas toxiques, mais syphilitiques ; nous venons d'en étudier d'autres qui sont certainement d'origine toxique : ce sont les paralysies arsenicales.

Remarquons à nouveau que la confusion entre les

deux a été plusieurs fois commise, et qu'en réalité les névrites toxiques semblent d'une très grande rareté.

Le salvarsan n'a jamais, quoi qu'on en ait dit, provoqué, en particulier sur l'appareil de la vision, ces accidents qui étaient le triste apanage d'autres composés arsenicaux, l'atoxyl surtout, l'arsacétine plus rarement. Il suffit de remonter aux observations originales pour reconnaître que les cas de cécité dont on a parlé à plusieurs reprises sont soit des neuro-récidives, soit des accidents passagers d'une toute autre signification, soit des lésions syphilitiques simples. Il y a eu de l'amaurose, des rétinites, des atrophies optiques tabétiques simples, des atrophies optiques arrêtées et parfois même améliorées par le salvarsan, mais il n'y a pas eu de cécité. Comme le dit Milian, le 606 est le seul de tous les sels arsenicaux dont on soit sûr qu'il est incapable de produire des troubles de la vue (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 17 nov. 1910).

Presque tous les autres accidents nerveux ressortissent, comme nous le verrons, à une autre pathogénie que l'intoxication.

Il en est cependant certains qui semblent bien en rapport avec l'action directe du salvarsan, au moins dans certains cas, ce sont les zonas.

Ils ont d'ailleurs été discutés : certains auteurs les considèrent comme des sortes de méningo-récidives, en se basant sur ce fait qu'ils s'observent surtout dans des cas de syphilis nerveuse, où la ponction

lombaire est toujours positive ; mais il faut remarquer que ce seraient des méningo-récidives singulièrement précoces, car ils apparaissent en général le lendemain de l'injection. Pour notre part, nous en avons observé 4 cas qui tous sont survenus chez des paralytiques généraux. La dose semble n'avoir pas grande importance : l'un d'eux est apparu à 0 gr. 45, d'autres à 1 gr. 50. Le traitement a pu être continué ultérieurement chez certains de ces malades.

Accidents cutanés

Parmi les très nombreuses manifestations cutanées qui sont consécutives à l'emploi des injections de salvarsan et de néosalvarsan, une certaine classification étiologique est nécessaire.

Il y a tout d'abord des éruptions qui sont dues à la syphilis. C'est le cas des malades atteints de chancre à une période avancée de son évolution et chez lesquels, dès la première injection, apparaît la roséole. Cette roséole peut, comme nous le verrons, être conditionnée par l'application du salvarsan du fait d'une réaction de Herxheimer typique ; il est des cas qui semblent assez nombreux où l'éruption syphilitique ainsi apparue a pris le type papuleux ou même des aspects plus rares.

Il y a en second lieu des éruptions dues à des impuretés de l'eau distillée commerciale : ce sont des érythèmes rubéoliformes, morbilliformes, et, avec

une certaine fréquence pour quelques auteurs, des éruptions du type érythème polymorphe. Ces éruptions sont, en général, prurigineuses, précoces et fugaces, sauf le dernier type qui persiste plus longtemps. Elles s'accompagnent de symptômes connus pour nous des impuretés de l'eau.

Il y a enfin des éruptions toxiques dues au salvarsan qui peuvent prendre tous les types précédents, être herpétiformes, urticariennnes, bulleuses,et plus particulièrement affecter le type scarlatiniforme. En général, ce sont également des érythèmes précoces et transitoires, complètement bénins. Il y a cependant certaines observations d'érythèmes plus graves et il est à remarquer qu'ils sont,en général,d'une apparition plus tardive. Il existe enfin deux cas de morts avec érythème. L'un concerne un malade de Brauer, atteint de syphilis secondaire,et chez lequel on institua un traitement intensif par le mercure (12 frictions mercurielles et 0 gr.28 de calomel en dix-sept jours) et par le salvarsan (1 gr. 60 en 4 injections en l'espace de dix jours).A la troisième injection de salvarsan apparut un léger érythème maculeux en partie confluent,à l'occasion duquel on constata de l'albumine urinaire et malgré tout une dernière injection de salvarsan fut faite. L'érythème reprit plus intense, s'atténua, disparut en laissant après lui une desquamation furfuracée et scarlatiniforme par places, puis, sans aucun autre traitement, reprit spontanément cinq jours après,affectant les types érythémato-urticarien, pemphigoïde, « séro-fibrineux » avec rha-

gades. Wechselmann conclut à une dermatite mercurielle.

L'autre cas concerne un malade de Goubeau, qui fit une éruption urticarienne qui, à la suite d'applications de pâte de zinc (dit l'auteur) prit le type scarlatiniforme desquamatif et la mort survint le dix-neuvième jour de l'éruption, vingt-septième après l'injection. Cette injection était la dernière d'une série de néosalvarsan : 0 gr. 45 + 0 gr. 60 + 0 gr. 75 + 0gr 85 à des intervalles de quatre, six, sept jours.

Il est assez remarquable que certains auteurs, et en particulier Hudelo, Montlaur et Bodineau prétendent que le néosalvarsan produit plus souvent des accidents que le salvarsan. Il est probable que le fait qu'ils employaient la méthode des injections séparées par un intervalle de deux jours seulement a été pour quelque chose dans le nombre assez considérable d'érythèmes observés : six pour 21 malades. Rappelons que le malade de Brauer avait également reçu ses injections à intervalles trop courts. Jacquê et Sluys, dans le service de Bayet, faisant leurs injections tous les deux jours, n'ont cependant observé que peu d'érythèmes. La dose ne semble guère avoir d'action puisqu'elle était plus élevée chez ces derniers auteurs que chez les malades de Hudelo.

Quelques malades qui ont présenté des manifestations cutanées avaient des contre-indications manifestes, telles que l'albuminurie.

Enfin, comme nous le verrons, les éruptions cutanées sont un des rares symptômes qui puissent être

donnés comme signe d'intolérance par le 606, si elles surviennent dans des conditions particulières.

Pour terminer l'étude de cette classe d'accidents, rappelons la phrase de Neisser (1), qui a une portée si générale : « *Il est probable que chez certains sujets, des modifications chimiques, anatomiques ou fonctionnelles des différents organes peuvent entrer en jeu pour provoquer dans l'organisme même, par un mécanisme analogue à « la faute de l'eau », une altération toxique du 606 et occasionner des effets secondaires fâcheux. Malheureusement, nous ne savons rien de certain au sujet de ces modifications prédisposant aux effets secondaires. On devra être d'une très grande prudence chez tous les malades présentant des affections gastriques, intestinales, hépatiques ou rénales en évolution .* »

Accidents respiratoires

Les accidents portant sur l'appareil respiratoire sont de constatation exceptionnelle après les injections de salvarsan ou de néosalvarsan.

Quelques malades accusent bien de l'oppression, sans dyspnée véritable. La toux fait partie de la crise nitritoïde.

Les rares observations publiées ressortissent à

---

1. A. Neisser, *le Traitement actuel de la syphilis* (*Annales des maladies vénériennes*, n° 10, octobre 1913, p. 759).

des cas qui doivent, à notre sens, être interprétés comme des réactions spécifiques des tissus syphilitiques à l'égard de l'agent médicamenteux qui les attaque. L'exemple le plus typique est celui, partout cité, de Westphall :

Femme dont la syphilis inconnue avait été révélée progressivement par trois fausses couches et présentant des phénomènes nerveux, les uns d'ordre subjectif : douleurs lancinantes, vertiges, troubles auriculaires, vomissements et diplopie ; les autres, d'ordre objectif et moteur : troubles de la locomotion allant progressivement jusqu'à l'impotence absolue, avec paralysie d'un bras; donc une encéphalo-méningo-myélite diffuse, sans réflexes patellaires ni pupillaires. Rapidement, après une injection intra-musculaire de 0 gr.40 de salvarsan, apparaît une *dyspnée progressive qui va jusqu'à l'apnée*. Malgré la respiration artificielle, la mort survint en *trente-six heures* avec des symptômes de paralysie du diaphragme. L'autopsie montre une aortite syphilitique, des lésions tabétiques de la moelle et une *méningite spinale récente, surtout accusée au niveau de l'émergence du phrénique* (*troisième et quatrième segments cervicaux*).

Tout à fait comparable est le cas de Weichselbaum :

Malade ayant une *tumeur gommeuse du larynx* pour laquelle il reçoit 2 injections de salvarsan, l'une intra-musculaire, l'autre intra-veineuse, à un mois d'intervalle. Peu de temps après cette dernière, apparition d'une *dyspnée* qui, malgré une trachéo-

tomie, enlève le malade en dix-huit-heures. A l'autopsie, *gomme du larynx en voie de cicatrisation avec sténose immédiatement au-dessous de la trachéotomie*. Gomme du foie, entérite aiguë, œdème cérébral, dégénérescence parenchymateuse des reins. Nécrose au lieu d'injection (d'après Dreyfus).

Certains autres malades sont morts en présentant, à la phase terminale, de la dyspnée. Tel le cas d'Ehlers-Jorgensen : paralytique général très atteint recevant une injection de 0gr.50 de 606, ce qui est une bien trop forte dose de début. Les deux premiers jours, il présente une température continue au-dessus de 38 degrés, puis à partir du quatrième, les *mains et la langue commencent à trembler*. On note des sueurs, de la polyurie avec albuminurie et glycosurie, sans arsenic. Les symptômes continuent et s'aggravent, il apparaît des contractions fibrillaires des muscles, surtout au visage, et au huitième jour, dans une asthénie profonde, le malade meurt avec de la cyanose et de la *dyspnée*.

A l'autopsie, lésions cérébrales typiques de démence paralytique. Ce n'est qu'au microscope que l'on trouve quelques noyaux graisseux dans le foie, le myocarde, les reins, et *dans quelques faisceaux du pneumogastrique et du plexus brachial*. C'est sur cette preuve que se fondent Ehlers, Burnier, Miskdjian pour conclure à une intoxication arsenicale subaiguë avec névrite toxique du pneumogastrique.

Il nous semble que dans le cas présent cette conclusion est discutable : le malade est mort avec de

la dyspnée, mais non de sa dyspnée, et il est remarquable que les phénomènes qu'il a présentés ne sont que l'exagération de symptômes normaux de la paralysie générale : ce tremblement des mains, de la langue, ces contractures fibrillaires des muscles du visage sont bien typiques ; les sueurs, la polyurie, la glycosurie, l'asthénie sont d'une constatation moins fréquente, mais signalées dans tous les traités. Le patient avait d'autres raisons de mourir : l'observation ne porte-t-elle pas entre autres quelques râles pulmonaires ?

La mort avec paralysie respiratoire est encore indiquée dans le cas trop résumé de Stühmer, qui dit textuellement à l'autopsie : « On trouve une pneumonie lobulaire qui seule pourrait donner à peine un éclaircissement sur le complexus symptomatique décrit », et dans un des cas de Thieme où l'autopsie montra une très légère leptoméningite et de l'œdème cérébral. C'est à propos de cette observation que fut faite cette constatation singulière : il n'y avait pas d'arsenic dans le cerveau, mais il y avait des traces de mercure.

De cette étude rapide, nous allons pouvoir tirer des enseignements.

Avant d'appliquer à un malade la salvarsanothérapie, il est de toute nécessité de pratiquer un examen minutieux, soigneux, approfondi de tous les organes, si bien portant qu'il puisse paraître. On insistera tout spécialement sur l'état du foie, des

reins, sur l'analyse des urines, sur le système nerveux ; on ne saurait s'entourer de trop de précautions. Si la moindre lésion est relevée au cours de cet examen, qui puisse paraître pouvoir, par la suite, provoquer au cours du traitement des réactions anormales, il faudra, plus que jamais, ne commencer ce traitement qu'à des doses minimes, car c'est aller volontairement au-devant d'un accident que de négliger ces contre-indications et injecter chez ces malades des doses normales de salvarsan sans prêter l'attention la plus prudente aux réactions qu'il fait.

Tout malade dont les organes d'excrétion seront touchés sera traité très prudemment : « De pareils malades ne supportent ni le mercure, ni l'opium, ni le bromure, ni le salicylate de soude, ni l'antipyrine, ni bien d'autres médicaments, sans que nous déclarions pour cela que chez un sujet sain les doses habituelles de ces médicaments sont dangereuses » (Leredde, *loc. cit.*).

Beaucoup d'accidents d'intoxication observés sont dus, comme nous venons de le voir, surtout à des fautes de technique (méconnaissance des contre-indications, solutions oxydées), et comme tels doivent être évités.

Cependant, ces précautions ne peuvent pas toujours mettre à l'abri de certaines éventualités fâcheuses : l'intoxication par le salvarsan n'est point une intoxication banale, elle survient dans des conditions spéciales et c'est en faisant cette remarque qu'un certain nombre d'auteurs en sont arrivés à se

demander s'il n'existait pas pour le salvarsan une hypersensibilité individuelle, une idiosyncrasie permettant d'expliquer ces accidents. Nous allons envisager cette question.

CHAPITRE III

L'HYPERSENSIBILITÉ

Nous venons de voir qu'une grande partie des accidents que nous avons étudiés jusqu'ici relevaient de causes aisément évitables. Il en reste encore quelques-uns que les précautions que nous avons indiquées sont impuissantes à prévoir et partant à empêcher : tous les malades ne réagissent pas de la même façon aux mêmes doses, et c'est cette observation qui a été le point de départ de l'opinion qui veut trouver chez eux une hypersensibilité à l'arsenic.

Une question se pose tout d'abord : dans les cas habituels, *avant le salvarsan, cette hypersensibilité existe-t-elle ?* Certainement ; il y a nombre d'observations relatant des accidents mortels ou simplement inquiétants survenus chez des malades qui avaient reçu des doses normales de composés arsenicaux tels que l'arséniate de soude ou la liqueur de Fowler. Certains sujets sont plus sensibles que d'autres à leur action : c'est fait d'observation banale que de répéter que tout malade ne peut monter au delà de

tant de gouttes de liqueur de Fowler ou de Boudin. Il y a donc une tolérance personnelle.

Or, cette hypersensibilité (nous évitons à dessein le mot idiosyncrasie qui, étymologiquement, n'a point de signification précise) peut se manifester par des doses très faibles, des doses moyennes, ou des doses relativement fortes, mais elle présente ce caractère primordial et qui lui est commun (cela est logique) avec l'intoxication de *survenir chez un* MÊME *sujet, aux* MÊMES *doses — d'augmenter d'intensité parallèlement à l'élévation des doses* — elle peut ainsi amener la mort. Les symptômes observés au cours de ces accidents n'ont, dans l'immense majorité des cas, aucun caractère bien particulier : ce sont des accidents toxiques arsenicaux.

Avec le salvarsan et le néosalvarsan, cette hypersensibilité existe-t-elle ? Oui, à n'en pas douter.

Un travail très documenté a été présenté sur ce sujet par M. Milian à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (5 déc. 1912) sous le titre : **les Intolérants du 606**, et cet auteur conclut que 19 o/o des malades sont intolérants au salvarsan : ce chiffre nous semble extrêmement élevé et nous pensons qu'il s'est agi chez la majorité des malades de réactions persistantes liées à d'autres causes. L'eau peut parfaitement en avoir provoqué quelques-uns, toutes sûretés n'étant point données sur ce sujet dans les observations. D'autre part, M. Milian range parmi les accidents d'intolérance la crise nitritoïde que nous savons déjà être due à l'insuffisante alcali-

nisation des solutions : un argument contre cette faute de technique relève de ce fait que les crises nitritoïdes ont également été observées après injections de néosalvarsan, qui est un composé neutre. Il s'agirait en tout cas d'une intolérance au 606 ou au 914, et non à l'arsenic, puisque certains auteurs, et en particulier Émery, notent que les malades qui avaient eu consécutivement aux injections de 606 des crises nitritoïdes répétées, pour lesquelles même on avait dû interrompre le traitement, n'en ont plus présenté avec le 914.

Pour pouvoir considérer la crise nitritoïde comme un phénomène d'intolérance, il faudrait qu'elle se répète à chaque injection, à la même dose. M. Leredde en a publié un cas, nous en avons observé un autre avec lui : dans tous les deux le traitement a pu être continué progressivement à doses normales : un de ces malades a même reçu 6 injections à 1 gr. 05.

Le fait existe donc, mais il est exceptionnel.

Peut-être existe-t-il aussi parmi ces faits des accidents dus à d'autres fautes de technique, telles que l'emploi de solutions légèrement oxydées.

Ces causes d'erreurs étant éliminées, il ne nous semble pas qu'on puisse considérer comme phénomènes d'intolérance tous les symptômes qu'indique M. Milian. Parmi ce qu'il appelle les petits signes d'intolérance, les sensations gustatives ne nous semblent point entraver l'application du traitement, l'hypersécrétion salivaire, qui lui est intime-

ment liée, non plus. Jamais nous n'avons vu de réactions thermiques persistantes et répétées augmenter avec l'élévation des doses d'une façon qui entrave la thérapeutique : elles semblent au contraire diminuer d'intensité. Une remarque analogue doit être faite pour ce qui concerne les vomissements et la diarrhée qui sont fonction de l'élimination intestinale du produit dans la majorité des cas, et auxquels se rapportent en partie la fatigue et l'amaigrissement parfois, et non constamment, observés chez le malade.

D'autres réactions consécutives aux injections doivent trouver leur explication dans une théorie que nous n'avons pas encore vue, et qui est la réaction spécifique des tissus syphilitiques à l'agent antisyphilitique : nous l'envisagerons dans le chapitre suivant (fièvre de première injection, céphalée, bourdonnements d'oreilles, douleurs, etc.).

Il nous semble actuellement qu'il n'est guère que deux symptômes pouvant être considérés comme des réactions d'intolérance et, de fait, ils sont souvent associés : ce sont l'ictère et les érythèmes. Or, tout ictère et toute éruption ne veulent pas dire intolérance ; il faut qu'ils se répètent à chaque injection, à la même dose, qu'ils augmentent avec l'élévation de cette dose. A propos de cette dernière remarque, nous rappellerons qu'il ne peut s'agir d'accoutumance dans la majorité des cas, et qu'en tout cas l'on aurait affaire à une accoutumance singulièrement rapide.

Voici, résumée, l'observation de 4 malades chez

lesquels au cours du traitement apparurent des réactions graves pouvant faire penser à une intolérance de l'espèce la plus dangereuse; or, dans tous les cas, le *traitement put être repris*.

Obs. I. — M... B., syphilis datant de douze ans, ayant provoqué pendant plusieurs années des accidents cutanés. Le mercure ne fut jamais supporté sous forme d'injections et le malade se traita par la méthode pilulaire. Il ne présente actuellement comme symptômes qu'une obstruction nasale incomplète et une certaine gêne de la marche : on se demande s'il ne s'agit pas d'accidents syphilitiques. Pas d'albuminurie duns les urines.

29 avril 1913 : W = +++ HW = +.

29 avril 1913 : 0 gr. 20 de 914 intra-veineux, bien supporté.

6 mai 1913 : 0 gr. 45 de néosalvarsan. Pas d'incidents le jour même, puis fièvre (37 8) le matin pendant six jours. Le septième jour, éruption scarlatiniforme, avec 39°9 qui dure quarante-huit heures, puis la température tombe.

25 mai 1913 : 0 gr. 45 de néosalvarsan. Vomissements et fièvre le jour de l'injection ; le lendemain fatigue, et c'est tout.

29 mai 1913 : 0 gr. 45
6 mai 1913 : 0 gr. 60
13 mai 1913 : 0 gr. 75
20 juin 1913 : 0 gr. 90

} toutes ces injections sont supportées sans autre incident que l'expulsion par le nez de petits séquestres.

Obs. II. — M^me L..., roséole datant de huit jours. Wassermann positif fort (Carrion).

8 novembre 1912 : 0 gr. 30 de 914 intra-veineux. Bien supportée.

15 novembre 1912 : 0 gr. 40 de 606 intra-veineux.

Trois jours après l'injection, forte élévation thermique (39°)

sans céphalée, éruption scarlatiniforme. (La malade n'a pas d'entérite).

27 novembre 1912 : 0 gr. 45 de 914 intra-veineux.

Pas d'albumine dans les urines à cette date. Élévation thermique à 38°1. Éruption scarlatiniforme sur le ventre.

4 décembre 1912 : 0 gr. 45 de 914 intra-veineux. Sans aucune réaction.

Le Wassermann étant devenu négatif le 31 mars 1913, on pratiqua chez la malade une injection de réactivation à la dose de 0 gr. 45 de 914. Aucune réaction non plus. La réactivation est négative.

Obs. III. — M. de C... Chancre induré syphilitique de la partie moyenne de la lèvre inférieure, datant de un mois. Grosse adénopathie sous-maxillaire gauche. Pas de roséole. W = +++ HW = +. Pas d'albumine.

19 octobre 1912 : 0 gr. 30 de 914 intra-veineux. Le jour de l'injection, céphalée, puis apparition de la roséole déclanchée par réaction d'Herxheimer.

24 octobre 1912 : 0 gr. 60 de 914 intra-veineux.

L'injection est bien supportée, pas d'albumine urinaire.

29 octobre 1912 : 0 gr. 90 de 914 intra-veineux.

A la suite de cette injection, éruption localisée surtout sur la poitrine, l'abdomen et le dos (durée quarante-huit heures). En même temps, céphalée violente. Dans ces conditions, on ne fait pas la quatrième injection prévue.

10 décembre 1912 : 0 gr. 60
19 décembre 1912 : 0 gr. 90
26 décembre 1912 : 0 gr. 90
} sans aucun incident

Obs. IV. — M. G..., chancre datant de huit jours. Pas de roséole. Wassermann positif limite, Hecht-Weinberg positif. A

l'ultra-microscope le chancre contient des spirochètes (3-2-13).

4 février : 0 gr. 30 de 914 intra-veineux.

L'injection est bien supportée.

11 février : 0 gr. 60 de 914 intra-veineux.

Le soir, 38°6, céphalée. Mauvaise nuit, sensation de fièvre intense, céphalée très marquée, durant toute la journée du 12.

13 février. — Symptômes méningés : céphalée, martellement dans les tempes, douleurs dorso-lombaires, douleurs à la pression des globes oculaires, fuit la lumière et le bruit, signe de Kernig, langue humide mais trémulante.

14 février. — A ces symptômes qui persistent s'ajoute dans la matinée une éruption scarlatiniforme à la partie inférieure de l'abdomen.

Dans l'après-midi, elle s'étend sur le tronc, les cuisses, les jambes. Au cou de pied, elle prend un aspect urticarien.

Ponction lombaire : pas d'hypertension, liquide cytologiquement normal.

16 février. — Éruption scarlatiniforme généralisée, prédominant sur le tronc. Gorge et voile uniformément rouges, amygdales tuméfiées avec quelques exsudats grisâtres dans les cryptes. Rien à l'auscultation. Disparition de la céphalée.

Les jours suivants, douleurs dans les globes oculaires et vertiges qui cessent quand le malade se couche et qui semblent dus à la ponction lombaire.

8 mars. — W = 0 H. W. = +.

Injection de 0 gr. 30 de 914 intra-veineux ; le seul symptôme observé est une élévation de la température à 38 degrés dans la nuit. Diarrhée persistante, 2 à 3 selles par jour. Pas de céphalée.

15 mars 1913 : injection de 0 gr. 30
22 mars 1913 : injection de 0 gr. 45
29 mars 1913 : injection de 0 gr. 75
5 avril 1913 : injection de 0 gr. 90
} sans incidents.

Voici donc quatre malades chez lesquels apparaissent des accidents qu'à peu près tout le monde s'accorde à trouver d'origine toxique, et qui, survenant au début d'un traitement par le salvarsan, sont bien faits pour faire penser à une prédisposition individuelle, puisqu'ils sont rares. Pouvons-nous considérer comme phénomènes d'intolérance des accidents ne se reproduisant pas aux injections suivantes, même quand on élève les doses ?

Par contre, voici une observation de M. Leredde qui semble bien concerner un cas d'intolérance :

Mlle R..., atteinte de roséole depuis douze jours et ayant une séro-réaction intensivement positive (W = ++++) reçoit une série de trois injections de 606, intra-veineuses : 0 gr. 50, 0 gr. 60 0 gr. 50 à huit jours d'intervalle.

La troisième injection est suivie de l'apparition d'un érythème intense, s'accompagnant de subictère d'abord, d'ictère franc ensuite et durant trois semaines.

Sept mois après, le Wassermann est négatif, le Hecht. Weinberg positif.

Lorsque parut le 914, l'on essaya de nouveau chez elle le traitement arsenical : de nouveau, elle fit un érythème semblable au premier.

Le traitement fut abandonné.

Le cas de Mme D..., que rapporte M. Milian, concernant une femme faisant à chaque injection une éruption cutanée, doit rentrer également dans les observations d'intolérants vrais au 606.

En nous basant sur ce qui précède, nous voyons qu'il n'est en réalité pas de symptômes révélant une intolérance vraie pour le médicament. En effet, il est presque de règle que les accidents dits d'hypersensibilité s'atténuent au cours du traitement, nous en avons rapporté quatre exemples typiques ; ces faits cadrent bien malaisément avec l'hypothèse d'une hypersensibilité à l'arsenic. Il faudrait donc admettre que cette hypersensibilité est presque toujours relative et passagère puisqu'on peut répéter et augmenter les doses assez rapidement, d'une manière progressive, et qu'en réalité, il est bien peu de malades chez lesquels l'on ne peut réellement appliquer la salvarsano-thérapie.

Comme le dit M. Milian : « La faible toxicité du produit a fait oublier les principes directeurs habituels de la médication arsenicale qui s'administre toujours par doses progressives et non massives. »

C'est sans doute à ces causes (0 gr. 60 de 606 injectés d'emblée) qu'il faut rapporter le cas mortel de M. Queyrat qui semble bien ne pouvoir s'expliquer que par une sensibilité spéciale du sujet traité.

CHAPITRE IV

LA RÉACTION SPÉCIFIQUE

Parmi les phénomènes observés après l'application du traitement d'Ehrlich à la syphilis, il en est un certain nombre qui ont une origine toute différente de celles que nous avons vues jusqu'ici.

A. — ACCIDENTS DUS A LA DESTRUCTION DES SPIROCHÈTES

Nous savons que le 606 et le 914 sont des agents spirillicides énergiques. Introduits dans l'organisme à doses fortes d'emblée, ainsi que l'on faisait autrefois, ils vont déterminer brutalement la mort d'un nombre extrêmement considérable de tréponèmes, et la grande quantité d'endotoxines mises ainsi en liberté déterminera des accidents qui vont pouvoir aller de la simple fièvre à la mort rapide. Bien des auteurs considèrent aujourd'hui qu'il ne faut pas reconnaître d'autres causes à la mort rapide des

nouveau-nés hérédo-syphilitiques dont les organes sont littéralement farcis de tréponèmes.

Le phénomène qui, à notre avis, démontre le mieux cette pathogénie est la fièvre.

Fièvre

Lorsque toutes les précautions que nous avons indiquées : asepsie absolue, contrôle minutieux de l'eau au point de vue chimique comme au point de vue bactériologique, emploi de solutions très fraîchement préparées et injectées immédiatement, ont été prises — l'on s'aperçoit que les malades soumis autraitement par le salvarsan, présentent encore des réactions thermiques, parfois considérables, parfois prolongées.

Ce fait, exploité par les partisans de la toxicité du salvarsan, ne fait que prouver que toutes les causes que nous avons indiquées, comme facteurs possibles de fièvre,ont certainement une importance puisque les réactions thermiques diminuent de fréquence, mais qu'elles n'ont pas une valeur absolue puisqu'elles ne les suppriment pas. Il y a donc une cause individuelle provocatrice de fièvre.

Nous venons de le voir, c'est la destruction des tréponèmes et à ce point de vue, la *fièvre du salvarsan* remplace actuellement l'ancienne *fièvre du mercure*. Il est un fait noté par tous les auteurs, c'est que la première injection (administrée d'emblée à

doses normales) est celle qui produit l'élévation thermique la plus intense.

MM. Leredde et Kuenemann (1) ont été, parmi les auteurs qui se sont spécialement occupés de la question, les premiers à tirer de l'observation minutieuse des courbes de température de leurs malades, une loi générale sur l'évolution de la fièvre du salvarsan. La voici :

« Lorsqu'il y a réaction thermique au moment d'une première injection, la réaction qui suit la deuxième injection est moins forte, et celle qui suit la troisième injection moins forte encore.

» D'autre part, quand on fait, à deux mois d'intervalle, deux séries de traitement à un malade déterminé, les réactions thermiques de la deuxième série sont normalement moins fortes que celles de la première » (2).

Avec l'hypothèse d'une fièvre due à la destruction des spirochètes, la loi s'explique pleinement : la fièvre diminue d'injection en injection, même quand on élève les doses, parce qu'il reste dans l'organisme de moins en moins de spirochètes à détruire.

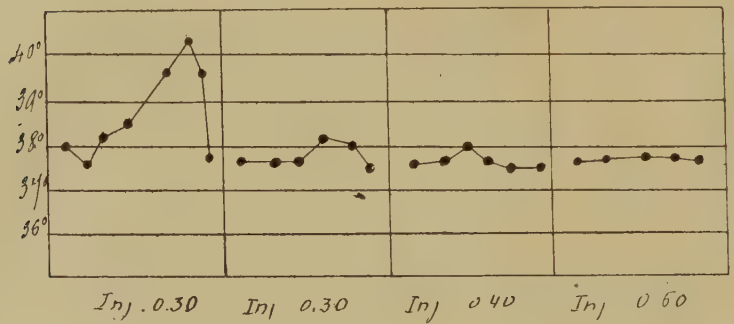
---

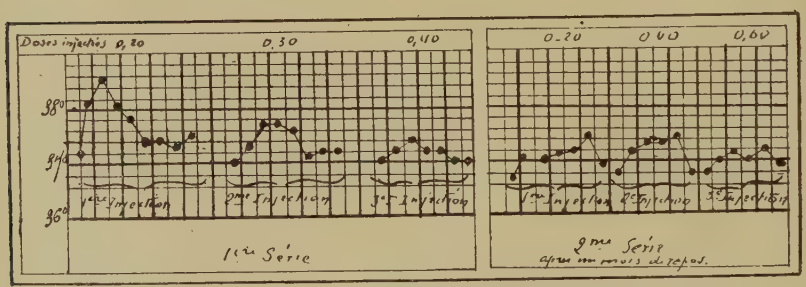
1. Leredde et Kuenemann, *la Fièvre du salvarsan* (Société de Dermat. et de Syphil., janvier 1912).

2. M. P. Ravault, qui fit des constatations analogues, paraphrase ainsi la loi de Bouillaud : Chez un syphilitique présentant des lésions actives évidentes ou latentes et qui n'a pas été récemment traité, l'apparition d'une réaction fébrile après la première injection faite à dose suffisante est la règle, l'absence de réaction fébrile l'exception. Au contraire, aux injections suivantes, l'absence de fièvre est la règle, l'existence de fièvre l'exception.

(*Annales de Dermat. et de Syphil.* n° 4, avril 1913. *Presse Médicale*, n° 87, 1913).

Nous n'insisterons que peu sur l'allure générale de cette fièvre qui a déjà tant été étudiée : nous nous contenterons de rappeler qu'elle débute en général





Courbes de Leredde et Kuenemann. Société de Dermatologie et de Sypkiligraphie, janvier 1912

de quatre à huit heures après l'injection, atteint rapidement son acmé et est en général retombée à la normale le lendemain matin. Nombre d'auteurs ont signalé (Wechselmann, Ravaut, entre autres) un crochet hypothermique précédant l'hyperthermie, et aussi les réactions thermiques prolongées durant

trois ou quatre jours ou retardées ; les fièvres tardives seraient, pour M. Ravaut, d'origine toxique (1). Ce fait, comme le remarque le Dr Pautrier à propos d'une communication de M. Milian, peut et doit à lui seul *entraîner la condamnation du traitement ambulatoire par le salvarsan.*

La loi établie par Leredde et Kuenemann se vérifie à peu près constamment lorsque l'on traite par le salvarsan des syphilitiques primaires et secondaires chez lesquels la stérilisation progressive de l'organisme se complète, souvent très régulièrement, d'injection en injection.

Au contraire, quand on traite de la même façon des malades atteints de syphilis nerveuse, le type de fièvre observée prend une allure un peu différente.

Leredde (2) dit : « La présence de réactions thermiques est de règle quand le système nerveux est atteint et quand on emploie le salvarsan aux doses nécessaires. »

Il en résulte qu'en présence de réactions thermiques persistantes, il faut envisager chez le malade traité la possibilité de déterminations nerveuses.

« Une première injection faite, comme il est de règle, à doses faibles, ne provoque pas de réaction, une injection à dose plus forte amène une réaction

---

1. *Annales de Dermat. et de Syphil.*, avril 1913, p. 218.

2. Leredde, *la Fièvre du salvarsan dans les affections syphilitiques du système nerveux* (Société de Dermat. et de Syphil., janvier 1912).

fébrile. Fait-on une nouvelle injection à doses égales, il n'y a plus de réaction, nouvelle injection à doses plus fortes, la réaction se reproduit » (Leredde.)

Voici une observation qui tend à confirmer ces deux lois : elle est intéressante en ce qu'elle montre chez le même malade l'apparition successive des deux types fébriles :

M. L... contracte la syphilis en 1912. Chancre, roséole un mois plus tard. Au début du traitement, il présente encore une angine qui a débuté il y a huit jours. Le Wassermann est positif fort (++++).

Il s'agit donc ici d'une syphilis banale.

Le traitement consiste en injections intra-veineuses du néosalvarsan répétées à huit jours d'intervalle :

Première série :

0,30	37°8
0,60	37°4
0,90	37°4
0,90	37 degrés

La loi se vérifie : d'injection en injection la réaction thermique diminue d'intensité même quand on élève les doses.

A la suite de cette série, le Wassermann est limite, le Hecht-Weinberg encore positif.

Deuxième série :

0,60	37 degrés
0,90	36°9
0,90	37°1

Les réactions sont normalement moins fortes à la seconde série qu'à la première.

A la fin de ce traitement, les séro-réactions sont négatives. Une réactivation pratiquée donne également un résultat négatif.

Le malade abandonne donc tout traitement, il revient l'année suivante (1913) parce qu'il se plaint de douleurs lombaires et de céphalées persistantes ; il semble donc bien qu'il s'agisse d'une *méningo-récidive*. En effet, une ponction lombaire pratiquée à cette époque (7 avril 1913) donne les résultats suivants : Hypertension ; 107 éléments blancs à la cellule de Nageotte. Réaction de l'albumine positive (++++). Réaction de Nonne + ; Wassermann du liquide positif fort (++++). Le Wassermann du sang est resté négatif.

On reprend alors le traitement d'une façon plus intensive. Mais maintenant, *le malade présente une syphilis nerveuse*, le type thermique va être changé :

0,30	38°6
0,45	37°2
0,60	37°1
0,90	38°
0,90	37°2

Les premières réactions semblent être du type normal et diminuent d'injection en injection, mais les dernières démontrent l'existence de la lésion nerveuse : la fièvre monte quand on

élève les doses, elle descend quand on se maintient à la dose précédente.

La seconde série donne des réactions moins intenses :

0,60..... 37 degrés
0,90..... 37°2
1,20..... 37°2

Actuellement il n'y a plus aucun symptôme nerveux, mais le malade n'est certainement pas stérilisé ; il réagit en effet à la première injection et non à la seconde, tendant ainsi à revenir au type banal, maintenant que les lésions nerveuses sont éteintes :

0,60..... 37°5
0,90..... 37 degrés

Une dernière ponction lombaire a donné comme résultats : Pas d'hypertension. Albumine = 0. Nonne = 0. A la cellule de Nageotte, 3, 9 éléments par millimètre cube. Wassermann négatif.

Cette observation est intéressante encore à d'autres points de vue : elle montre qu'un traitement que certains auteurs trouveront excessif ne suffit pas à stériliser une syphilis secondaire en pleine activité, elle montre aussi qu'il ne faut pas se fier aveuglément à la réaction de Wassermann, même réactivée, et qu'il faut, surtout chez les syphilitiques au début, surveiller l'état du système nerveux par des ponctions lombaires successives.

Il arrive parfois, quand on traite une syphilis nerveuse, d'observer des réactions thermiques transi-

toires, inconstantes, qui semblent faire exception à cette règle générale ; on peut en concevoir le mécanisme de la façon suivante : la stérilisation du système nerveux est bien plus difficile et toujours plus prolongée que celle du reste de l'organisme ; la raison, en est, en partie, la difficulté pour le salvarsan d'atteindre les spirochètes protégés par des barrières pathologiques presque infranchissables ; mais il peut arriver que ces barrières deviennent dans la suite du traitement moins complètes et qu'à ce moment se produise une destruction importante de spirochètes qui se traduira sur la courbe thermique par une élévation imprévue de la température.

Si la majorité des auteurs admet que la fièvre consécutive à la première injection soit due à la destruction des spirochètes (1), il n'en est pas de même pour les réactions thermiques suivantes. De toutes les explications données, celle que nous venons de résumer, nous paraît la plus rationnelle et l'examen des courbes de température des malades est vraiment significatif dans la majorité des cas.

Nous conclurons donc, avec le Dr Leredde, que la fièvre du salvarsan obéit à deux types : l'un s'observe dans la syphilis banale : réactions diminuant

1. Certains syphiligraphes, et en particulier Ravaut, ont remarqué que si l'on commence par faire aux malades quelques injections mercurielles avant l'injection de salvarsan, la fièvre de première injection était moins élevée. C'est un appoint de plus pour la théorie que nous soutenons.

d'injection en injection malgré l'élévation des doses, l'autre dans les syphilis nerveuses : réactions persistantes, rebelles, survenant à la suite d'injections à doses faibles ou normales, disparaissant quand l'injection consécutive est faite à doses égales et se reproduisant quand on élève les doses. Il s'agit ici de fièvre due à la destruction des spirochètes, c'est la « fièvre endogène » de Stumpke (1). Les réactions thermiques dues aux fautes d'asepsie, à l'eau distillée impure, aux solutions oxydées proviennent non du sujet, mais du liquide même injecté dans l'organisme, c'est la « fièvre exogène » de Stumpke.

Il est fort possible qu'un certain nombre des symptômes observés à la suite d'injection de salvarsan reconnaissent la même origine (céphalée, vomissement, diarrhée, albuminurie passagère) rien ne permet de le prouver, et probablement rien ne le permettra. Cette possibilité restera sans doute à l'état d'hypothèse.

Notons enfin, que Wechselmann considère la fièvre comme préexistante à l'injection dans les cas où elle se manifestera après elle : il s'agirait dès lors pour lui d'un phénomène analogue à celui que nous allons maintenant étudier.

B. — RÉACTION DE HERXHEIMER

Il s'agit d'une réaction d'ordre général frappant les syphilitiques traités et qui n'a de comparable en

1. Stumpke. *Deut. med. Woch.*, 25 janvier 1912.

pathologie que les réactions produites au niveau des foyers tuberculeux par les injections de tuberculine.

Elle a été décrite pour la première fois, très incomplètement d'ailleurs, par Jarisch (1) : « Il s'agit d'une sorte de réaction qui se manifeste dans les premiers jours du traitement mercuriel, chez des malades atteints de roséole syphilitique, par une augmentation de tous les signes caractéristiques de l'affection. Après 2 à 5 injections ou frictions, les taches isolées apparaissent très souvent bien plus nettement qu'auparavant et semblent pour cette raison avoir augmenté de nombre. »

Jadassohn (2) quelque temps après, revint sur la question et ajouta : « En particulier dans la roséole, après la première injection de mercure, on observe souvent de la fièvre et l'érythème s'étend brusquement et devient plus rouge ; il s'agit d'une réaction analogue à celle qui survient après les injections de tuberculine. *D'autres fois et particulièrement après la première injection, on observe seulement une élévation de température.*

Enfin Herxheimer (3) reprit la question d'une façon plus complète. Après avoir rappelé les symptômes locaux observés sur les taches érythémateuses de la roséole, il précisa les conditions d'apparition du phénomène.

---

1. Jarisch. *Wiener medizinische. Wochenschrift*, n° 17, 1895.
2. Jadassohn. *Venerische Krankheiten. (Ebstein et Schwalbe*, p. 180.)
3. Herxheimer, *Ueber eine bei syphilit. vorkommende Queck-silberreaction. (Deut. med. Woch.*, 1906, n° 50.)

Il insiste en particulier sur *la réaction thermique* souvent concomitante et qui peut dépasser 38 degrés, sur son apparition dès la première dose de mercure et sa localisation élective à la période secondaire de la syphilis : jamais selon lui les syphilides tertiaires ou les chancres ne réagissent ainsi. Et cependant il signale la possibilité de la voir survenir dans des foyers profonds : il vit dans un cas une réaction ganglionnaire accompagnée de réaction cutanée ; dans un autre, apparaître des douleurs cervicales pour vingt-quatre heures, enfin il a observé chez un syphilitique secondaire une exacerbation très marquée de la céphalée que présentait le malade, bientôt suivie de sa complète disparition. Selon lui, la durée du phénomène est de vingt-quatre à trente-six heures.

Il ajoute enfin que les manifestations cutanées ne sont pas un exanthème mercuriel puisque ces exanthèmes épargnent précisément les lésions syphilitiques et ne se développent qu'en dehors d'elles.

A cette description de Herxheimer, bien des détails, et non des moindres, sont à ajouter, ainsi que nous le verrons.

Des travaux de ces trois auteurs, il résultait qu'il s'agissait d'une réaction générale due au mercure mais l'explication même du phénomène les divisait : Jarisch soutenait que la réaction était due à la production sous l'influence du mercure d'un corps analogue à la tuberculine. Herxheimer pensait au contraire à une hypersensibilité des cellules malades au mercure. Il semble bien qu'actuellement on se range

à l'opinion plus ou moins modifiée de Thalmann pour expliquer le phénomène de Herxheimer par la mise en liberté d'endotoxines spirochétiennes produisant localement une réaction congestive et œdémateuse.

D'après cette théorie, nous pouvons conclure que tout agent antisyphilitique pourra produire cette réaction et qu'il la produira avec d'autant plus d'intensité qu'il sera plus actif contre les parasites. Les faits observés concordent avec la théorie : n'est-il pas de notion presque banale de voir sous l'influence de *l'iodure de potassium* des gommes tertiaires présenter avant leur régression une réaction inflammatoire vive, un ramollissement qui va parfois jusqu'à l'ouverture ? L.-J. Spiwak (1) a observé la réaction sur des roséoles à la suite d'emploi de *cacodylate de soude*. Depuis que l'on emploie un antisyphilitique plus puissant que tous ceux que l'on connaissait jusque-là, les phénomènes dus à la réaction de Herxheimer ont pris une intensité inconnue avec le mercure (2). Des foyers profonds et localisés réagissent bien maintenant au traitement antisyphilitique (ce que n'avait pu observer Herxheimer) la réaction est souvent aussi plus prolongée (quatre jours, Lœb) il semble même maintenant que l'on puisse observer des réactions de Herxheimer retardées — soit en apparaissant plus longtemps après l'injection, soit en apparaissant chez des malades jusque-là insuffisamment traités.

1. Spiwak, *New-York médical Journal*, 2 mars 1912.
2. Wechselmann, *Berliner Klin. Woch*, n° 47, 1910.

Un fait cependant domine l'étiologie de cette réaction, *c'est qu'elle pourra se produire non pas seulement au niveau de lésions syphilitiques, mais partout où il y a des tréponèmes accessibles au médicament.*

Nous allons voir maintenant que le salvarsan est capable de produire cette réaction à toutes les périodes de la syphilis et sur tous les organes.

I. — **A la période primaire.** — Depuis l'apparition du salvarsan en thérapeutique antisyphilitique, l'on a observé que le *chancre* pouvait présenter la réaction que n'avait pas vue Herxheimer.

Il est très fréquent maintenant de voir notés dans les observations, une tuméfaction marquée, un suintement abondant, une sensibilité particulière. Queyrat et Emery ont observé le *phimosis* aigu.

Les *ganglions* satellites participent parfois à cet état réactionnel, ils augmentent passagèrement de volume et deviennent douloureux (Jacqué) (1).

Nous verrons que d'autres symptômes également peuvent apparaître : signalons seulement ici le « déclanchement » de la roséole par le 606 à la fin de la période primaire.

II. — **A la période secondaire.** — Nous ne reviendrons pas sur les modifications cutanées des *éléments roséoliques :* intensité de la coloration, aréole congestive à leur pourtour, nombre en appa-

1. Jacqué, *Société clinique des hôpitaux de Bruxelles*, 8 octobre 1910.

rence augmenté, une sorte de « succulence » (Oppenheim) et parfois de la douleur.

Braun a vu, au cours des syphilis secondaires, apparaître des poussées éphémères de *synovite*, de *périostite*, de *tendo-vaginite*, *d'arthrite*.

Il est infiniment probable, bien que nous n'en connaissions pas d'observation réellement indiscutables, qu'il peut se produire au cours de la syphilis secondaire traitée par le salvarsan, des *ictères*, de *l'albuminurie* passagers.

Les *réactions générales* semblent assez fréquentes et passagères, Goldbach (1) en publie des cas frappants : fièvre, angine, érythèmes, céphalée, diarrhée coïncidant avec une réaction locale d'une intensité considérable ; nous avons déjà vu que Lœb avait observé des réactions débutant deux heures après l'injection, atteignant leur maximum au bout de douze heures et disparaissant de deux à quatre jours après, avec la roséole.

Les *réactions nerveuses* sont plus intéressantes. Les observations d'exaspération momentanée de la *céphalée* ne se comptent plus. L'apparition momentanée de *douleurs ostéoscopes* a été parfois notée, et il est toute une classe de ces accidents qui méritent une attention particulière : ce sont les **réactions méningées.**

A leur degré le plus léger, elles constituent ce que

1. Goldbach, *Berlin. Klin. Woch.*, n° 50, 1910.

M. Sicard (1) appelle le *petit méningotropisme*, tout en lui attribuant d'ailleurs une tout autre signification. Ce méningotropisme d'alarme consiste dans l'apparition, après l'injection, de céphalée, de vertiges, de bourdonnements d'oreilles. Le *grand méningotropisme* est constitué quand, indépendamment de ces symptômes, apparaissent des parésies ou des paralysies isolées ou multiples des nerfs crâniens (optique, oculo-moteurs, auditif, facial) qui ne sont autres que des réactions méningées locales, ainsi qu'en font preuve les résultats de la ponction lombaire.

Les réactions méningées du type *méningite* ne sont pas très rares : Lévy-Bing, qui les a étudiées spécialement, en décrit deux types :

Les *réactions méningées frustes*, sans symptômes autres que ceux que révèle la ponction lombaire.

Les *méningites nettes* avec céphalée, hyperesthésie, parésie ou paralysie des nerfs de la base, accompagnées naturellement de réaction céphalo-rachidienne avec, dans ce cas seulement, Wassermann positif dans le liquide (ce qui n'est vraiment pas en faveur de la théorie toxique que soutient l'auteur, mais plutôt en faveur de leur nature syphilitique)

Ces méningites rentrent bien dans le cadre de la réaction de Herxheimer : il y a bien ici préexistance de lésions syphilitiques : 63 o/o de syphilitiques secondaires ont de la lymphocytose céphalo-rachi-

1. Sicard, *Société médicale des hôpitaux*, 7 juillet 1911-27 oct. 1911-17 nov. 1911.

dienne (P. Ravaut). Nous avons déjà vu que si le salvarsan faisait apparaître ou augmentait la lymphocytose dans ces conditions, ce n'était pas par action toxique (Wechselmann, Benario), mais par réaction de Herxheimer ; Jeanselme et Chevalier n'ont-ils point observé le même fait après traitement mercuriel ?

Perkel (1) a publié un cas de *congestion cérébrale* chez un syphilitique secondaire qui avait reçu, en 3 injections, un total de 2 gr. 55 de néosalvarsan en cinq jours. (Excitation, rougeur de la face, céphalée, mydriase, réflexes rotuliens abolis, paraphasie, céphalée, tremblement, convulsions légères monobrachiales.) Il est regrettable qu'une ponction lombaire n'ait pas été faite chez ce malade.

Du côté des *organes des sens* la réaction de Herxheimer a été aussi observée chez les syphilitiques secondaires. Nous connaissons déjà les bourdonnements d'oreilles et les vertiges de méningotropisme.

M. Emery (2) a publié un cas intéressant d'*angine* par réaction de Herxheimer : « M^lle X..., syphilis secondaire, plaques muqueuses buccales, est réveillée pendant la nuit qui suit sa première injection par de violentes douleurs et une chaleur ardente dans la gorge, accompagnée de suffocation ; le lendemain, les plaques avaient disparu. »

Arrêtons ici cette énumération qu'il serait facile de prolonger ; il reste encore un accident qui semble

1. Perkel, *Annales des maladies vénériennes*, novembre 1912.
2. Emery, *la Clinique*, 1912, p. 483.

spécial aux périodes primaire et secondaire de la syphilis, et que nous étudierons à part : l'encéphalite hémorragique.

III. — **A la période tertiaire.** — L'élément capital de la période tertiaire, la *gomme*, réagit aussi fréquemment au salvarsan qu'au mercure, et surtout qu'à l'iodure : M. Leredde (1) a signalé le cas d'un malade atteint de gomme de l'urètre, chez lequel les lésions augmentèrent pendant quatre jours après l'injection par un phénomène de Herxheimer prolongé. Émery rapporte un cas analogue (*loc. cit.*).

Chez les syphilitiques anciens, bien d'autres organes touchés par le virus syphilitique, donnant des accidents visibles ou restant latents, peuvent également réagir au salvarsan. Citons en quelques exemples.

Tout d'abord des cas mortels : il est parfaitement possible de considérer le cas de Jacquet et le cas de Seleneff concernant des malades atteints d'ulcères de l'estomac et morts après leur injection, comme ayant succombé, l'un par perforation, l'autre par hématémèse à une réaction locale de leur lésion. Peut-être s'agissait-il dans ces cas d'ulcères gastriques de nature syphilitique ; l'on sait que cette opinion a été soutenue bien avant l'apparition du salvarsan.

Plus net est le cas de Weichselbaum, qui n'est pas isolé d'ailleurs, concernant un malade atteint de

---

1. Leredde, *Soc. de Dermat. et de Syph.*, 2 mai 1912.

tumeur gommeuse du larynx, succombant dix-huit heures après l'injection à une dyspnée intense.

Le système circulatoire qui est frappé par la syphilis avec la fréquence que l'on sait, peut, en réagissant, amener la mort : tel le cas de la malade de Martius qui mourut *d'angine de poitrine* dont elle avait déjà présenté des symptômes. Certaines *hémorragies cérébrales* ne reconnaissent vraisemblablement pas d'autre cause : un malade de Hamel meurt d'une rupture de l'artère sylvienne ; d'autres (Dupuy, Marcus), d'hémorragie cérébrale lente, et M. Leredde (1) a publié avec le Dr Kuenemann, le cas d'une malade atteinte d'artérite cérébrale qui fit après une seconde injection de salvarsan (0 gr. 60), une *hémiplégie passagère* se terminant par la guérison ; le fait que la ponction lombaire a ramené un liquide absolument normal, n'est point pour aller à l'encontre de cette explication, quoi qu'on en ait dit ; il ne s'agit pas en effet, ici, de réaction méningée, mais de réaction artérielle.

Le système nerveux n'est pas indemne ; nous n'en voulons d'autre preuve que le cas de Hoffmann, se rapportant à un malade atteint de *myélite syphilitique tranverse*, chez qui les accidents débutèrent une demi-heure après l'injection et qui mourut au neuvième jour.

Il est, à n'en pas douter, des exemples de *zonas*

1. *Accidents cérébraux après deux injections de salvarsan*, par réaction d'Herxheimer (*Société de Dermat. et de Syphil.*, 4 avril 1912.

présentant la même cause. *Les organes des sens* ont été souvent touchés aussi : exemple le cas d'Émery (*loco citato*) : femme présentant au début du traitement une poussée d'*iritis* légère qui s'améliore, puis récidive d'une façon aiguë et guérit à nouveau par les injections.

Géronne et Guttmann (1), racontent l'observation d'un malade présentant quatre jours après l'injection de 0 gr. 30 de salvarsan une poussée de *vertige de Ménière* qui guérit une petite dose de salvarsan.

Milian (2), a rapporté dans cet ordre d'idées un cas tout à fait remarquable : il s'agit d'un malade atteint de vertige de Ménière, chez lequel la syphilis pouvait à bon droit être soupçonnée, mais non prouvée comme le montrait un Wassermann négatif. La première injection de salvarsan fut suivie chez lui d'une surdité qui dura deux heures, et la seconde injection (faite à dose plus forte de 0 gr. 05 que la première) provoqua la même surdité durant deux heures. Le surlendemain, aucun symptôme morbide, mais le deuxième jour, le malade fut réveillé à quatre heures du matin par des vomissements extrêmement pénibles, se produisant avec effort et véritablement incoercibles : le malade ne peut prendre quoi que ce soit : il vomit immédiatement tout ce qu'il ingère. Il souffre violemment de la tête, à droite et sur le sommet. Il a des bourdonnements d'oreilles, des étourdissements,

1. Gérouve et Gutmann, *la Neurotropie du salvarsan* (obs. V *Berlin. Klin. Woch.*, 13 mars 1911).

2. *Société médicale des hôpitaux*, 25 juillet 1913.

de la surdité, il a plusieurs selles, diarrhéiques, il reste anéanti toute la journée. La température rectale est de 38 degrés. Cette réaction a duré cinq jours. Et M. Milian en prend acte pour écrire, p. 274 : « il y a cependant un point délicat dans l'interprétation de certains troubles fonctionnels de l'audition développés pendant le traitement, tels que *bourdonnements d'oreilles*, *surdité passagère* que j'ai moi-même autrefois attribués à tort, à l'action directe du médicament arsenical. En réalité, il s'agit d'une variété de réaction de Herxheimer, c'est-à-dire de l'action du 606 sur de petits foyers syphilitiques, latents ou ignorés, du nerf auditif ».

Cette observation est tout à fait intéressante, en ce sens qu'elle montre bien que la réaction de Herxheimer peut survenir *au cours d'un traitement arsenical* et non pas seulement aux premières doses, que cette réaction peut avoir une bien plus longue durée que celle que lui attribuait Herxheimer (12 à 36 heures) ; enfin, que la « réactivation biologique du Wassermann » est un phénomène du même ordre que la réaction de Herxheimer, puisque la séro-réaction, négative au début du traitement, devint positive avec l'apparition des phénomènes réactionnels.

IV. — **Parasyphilis.** — Pour les accidents syphilitiques que l'on a appelés parasyphilis, ou plutôt accidents quaternaires, la réaction de Jarisch-Herxheimer se rencontre également avec une grande fréquence : nous ne nous y arrêterons que peu.

Rappelons chez les *tabétiques* les observations d'*amaurose* passagère (cinquante heures après une une injection de 0 gr. 60 de 606, pendant quelques minutes) (Spiethoff) dont certaines ont eu un si grand retentissement — l'exagération presque constante au début de leur traitement par l'arsénobenzol des *douleurs fulgurantes les crises gastriques, laryngées, d'ataxie aiguë*, que nous avons eu l'occasion d'observer personnellement, certains *états vertigineux* signalé par Émery (1).

Chez les *paralytiques généraux:* les *aphasies transitoires*, les *délires aigus, passagers*; il est bien probable que le cas dont a parlé M. Gaucher (2) : « J'ai vu, il y a quelques jours, un malade, qui, au début d'une paralysie générale, avait reçu une injection de 606. Il est devenu fou furieux le lendemain, et il a fallu l'interner d'urgence », n'était qu'une réaction d'Herxheimer et que la continuation du traitement aurait calmé cette réaction vive, comme dans un cas que nous avons eu l'occasion d'observer chez M. Leredde :

---

1. Une observation de Hübner est bien curieuse à cet égard : il a observé, chez un tabétique, une réaction locale sur la cicatrice à peine visible d'un chancre contracté vingt-cinq années auparavant, avec augmentation simultanée, mais passagère, des douleurs lancinantes dans les jambes (*in* Pellier, *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1910, p. 578). L'on sait en effet que Pasini (*Gior. ital, delle malattie ven. et delle pelle*, 1910, t. LI) a montré que les spirochètes peuvent, chez des sujets convenablement traités au mercure, persister dans les tissus atrophiques, résidus d'une papule spécifique, deux ans après que cette papule a disparu. Sandman et Hoffmann ont vu, chez le singe, les spirochètes persister *in situ* longtemps après la guérison apparente des lésions.

2. *Comptes rendus de l'Académie de Médecine*, 11 octobre 1911.

Chez une paralytique générale au début, la seconde injection (0 gr. 15 puis 0 gr. 30) secoua l'apathie habituelle et le malade fit preuve d'une activité un peu incohérente. « Elle fait par exemple des bonbons qu'elle recommence trois ou quatre fois, oubliant chaque fois un des éléments.

» A la troisième injection (0 gr.60) l'incohérence augmente encore, la malade exécute à l'aiguille des travaux enfantins, et voulant sortir, malgré les observations qu'on lui faisait, elle saute par la fenêtre dans le jardin, ameute les passants et les voisins, voulant escalader les murs. La scène nécessita l'intervention du commissaire de police. »

Chez cette malade, le traitement a, malgré tout, été continué, elle a ainsi reçu plusieurs injections de 1 gr. 20 de néosalvarsan, et au mois de juin 1913, au dire de son mari, le seul fait anormal qui subsiste encore est celui-ci : « Mme B... se couche sans faire sa natte qu'elle faisait régulièrement avant sa maladie ».

Rappelons que **l'hérédo-syphilis** n'est pas exempte de ces réactions, non plus que les **syphilis latentes** ; nous en avons observé un cas remarquablement net, à type de méningite aiguë ayant duré quatre jours.

Nous voyons donc que la réaction de Herxheimer n'est plus tout à fait celle qu'avaient décrite les auteurs qui les premiers l'avaient remarquée ; cela tient à ce que maintenant l'on emploie un traitement antisyphilitique infiniment plus actif qu'autrefois et

que, ce traitement étant encore à l'étude, beaucoup plus de faits s'y rapportant sont publiés; nous savons maintenant que ce phénomène peut apparaître au cours d'un traitement, à la seconde ou à la troisième injection de 606 ou de 914, qu'il peut apparaître tardivement après cette injection — qu'il peut se prolonger beaucoup plus que trente-six heures, — qu'il peut produire (Jadassohn l'avait déjà bien vu) des symptômes généraux aussi bien que des symptômes locaux (1) survenir aussi bien sur des foyers superficiels que sur des foyers profonds, sur des lésions primaires comme sur des lésions quaternaires. Son intensité même a pris des proportions inconnues avant le salvarsan à cause de l'intensité d'action de ce médicament : comme on l'a dit, ces accidents sont fonction d'un traitement antisyphilitique actif, et si plus tard l'on découvre un agent encore plus actif que le salvarsan, il faut s'attendre à voir ces réactions devenir encore plus intenses.

Il est bien certain que, pour se produire, le phéno-

---

1. Il est très remarquable que, parmi les cas de mort que nous rangeons sous le titre de réaction de Herxheimer, il en est un certain nombre où les accidents observés chez le malade sont expliqués par les lésions trouvées à l'autopsie. Nous ne reviendrons pas sur les cas de Westphall, de Weichselbaum, mais nous voulons signaler les cas de : Bernadot : crises d'épilepsie Bravais-Jacksonienne, épaississement méningé au sillon de Rolando. — Müller : paralysie du moteur oculaire externe, méningite aiguë localisée à la base de la protubérance. — Spiethoff : glycosurie, œdème de la partie toute supérieure de la moelle. — Perrier, phénomènes surtout moteurs, épaississements méningés au niveau de la scissure de Sylvius et de Rolando, etc... Les symptômes sont donc parallèles aux lésions.

mène exige la présence de spirochètes, aussi les accidents les plus graves qu'il détermine se rencontrent-ils aux périodes où l'organisme renferme le plus grand nombre de tréponèmes, c'est-à-dire les syphilis récentes.

Il est bien probable que le spirochète pâle n'est point le seul qui puisse provoquer ainsi une réaction organique : il est un petit symptôme que nous avons déjà rencontré après les injections de salvarsan : ce sont les douleurs dentaires : Neisser, Hoffmann, Zimmern, Wachenfeld les expliquent en montrant que le salvarsan met en liberté les endotoxines des spirochètes de la bouche qui pullulent dans la carie dentaire. Peut-être une réaction analogue peut-elle être invoquée pour expliquer la mort de la malade de Tescherno-Schwartz et Halpern qui était en pleine période d'état d'un typhus exanthématique.

Dire d'un accident qu'il relève de la réaction de Herxheimer, cela a une importance capitale pour le traitement ultérieur du malade. En effet, il ne faut point conclure des accidents observés à une intolérance ou à une intoxication du malade et abandonner le traitement : l'apparition d'une réaction de Herxheimer n'est plus considérée maintenant soit comme d'un mauvais pronostic, soit comme l'indice d'un traitement insuffisant : c'est seulement une réaction *normale* de destruction du microbe causal, d'autant plus intense que le traitement a été plus énergique. La réaction de Herxheimer réchauffe les lésions pour les guérir plus vite; comme le dit Émery : « Si désagréables

et même si alarmants qu'ils puissent paraître, ces signes de réchauffement ne sont pas faits pour nous enlever la confiance. En effet, ils apparaissent en général au moment même où le traitement va porter ses fruits ; et les injections successives en font disparaître les plus petites traces ». (*La Clinique*, 1912.)

II. — Encéphalite hémorragique

Nous avons laissé de côté à dessein jusqu'à présent un accident qui s'est produit fréquemment après les injections de salvarsan ou de néosalvarsan, suivant un type presque immuable et qui a une importance considérable au point de vue théorique comme au point de vue pratique.

Il est en effet mortel dans au moins la moitié des cas, et si son origine toxique *arsenicale*, que la majorité des auteurs actuels tend à admettre, était définitivement démontrée, il serait de nature à faire rejeter l'emploi des arsénobenzols comme dangereux d'autant plus comme nous le verrons, qu'il a pu se produire aussi bien à doses faibles (0 gr. 20) qu'à doses fortes (1 gr.)

C'est cet accident brutal que l'on a appelé ; méningite toxique suraiguë, œdème cérébral aigu, encéphalite hémorragique.

Sa formule condensée est : accidents épileptiformes et coma se produisant trois jours après une injection d'arsénobenzol et se terminant en général par la mort.

On peut, avec P. Ravaut, résumer ces accidents de la façon suivante :

« Il s'agit de sujets jeunes, sans tares viscérales, qui, pour une syphilis récente, reçoivent une première injection de 606 (ou de 914) ; elle est bien supportée, et quelques jours après, on pratique une seconde injection. Cette dernière est moins bien tolérée : on note des vomissements, de la congestion de la face, de l'agitation, de l'élévation de la température ; puis entre le troisième et le cinquième jour, apparaissent des convulsions épileptiformes, le malade tombe dans le coma et meurt avec une respiration stertoreuse douze à vingt-quatre heures après le début des accidents. A l'autopsie, se trouve dans tous les cas une congestion intense de tous les viscères, des hémorragies interstitielles et des altérations viscérales variées (1). »

Nous ne voulons point reprendre un à un et discuter les termes de cet excellent résumé ; aussi bien d'autres monographies ont-elles été publiées sur ce sujet, et en particulier par F. Lesser (2). Nous désirons seulement exposer ici quelques remarques qui sont de nature, nous semble-t-il, à faire modifier les conclusions assez nombreuses que les différents auteurs ont déposées sur ce sujet. L'on peut, avec Lesser, les ranger sous les rubriques suivantes :

Les impuretés de l'eau et les fautes d'asepsie ;

---

1. P. Ravaut, *Société médicale des hôpitaux*, 17 novembre 1911.
2. F. Lesser, *Epileptiforme Anfælle bei Salvarsan.* (*Berlin. Klin. Woch.*, 1912, n° 13.)

Les récidives nerveuses ;

L'hypersensibilité et spécialement l'anaphylaxie ;

L'intoxication ;

La réaction de Herxheimer.

Nous allons, de prime abord, repousser les deux premières explications comme ne pouvant convenir à tous les cas.

Les *fautes d'asepsie* doivent être écartées : les symptômes observés chez le vivant, les résultats de l'autopsie ne concordent point avec l'hypothèse d'une infection.

Les *Wasserfehler* peuvent, dans des cas exceptionnels, provoquer un syndrome ressemblant d'assez près à celui qui nous occupe. Or, il est tels cas d'encéphalite hémorragique chez lesquels l'eau employée présentait toutes garanties requises au point de vue de la pureté chimique et bactériologique. De plus dans la majorité des observations, les malades injectés le même jour que ceux qui ont présenté ces syndromes n'ont eu aucun accident et surtout aucun accident épileptiforme ou comateux : un seul cas fait exception à cette règle : c'est celui qui est survenu à Tula et qu'Ehrlich a publié : nous remarquerons à ce propos que l'on n'a point trouvé à l'autopsie du malade les lésions caractéristiques de l'encéphalite hémorragique. Il est à écarter de ce chapitre. Aussi bien d'autres raisons, que nous avons exposées plus haut, militent en faveur d'une intoxication par l'eau impure : les autres malades de la série ayant tous présenté des accidents : l'un d'eux

a même eu une perte de connaissance le second jour après l'injection.

Les *récidives nerveuses* ne nous arrêteront pas : il serait vraiment bien extraordinaire qu'un malade atteint de chancre puisse faire, trois jours après la première injection une *récidive* nerveuse.

Ces trois explications sont vraiment insuffisantes et tous les auteurs les ont abandonnées pour se tourner vers trois chefs d'accusation principaux : l'hypersensibilité, l'intoxication, la réaction de Herxheimer.

Avant de discuter ces trois hypothèses, nous allons rassembler, sous forme de tableau, les cas mortels que nous connaissons afin d'avoir sous les yeux une vue d'ensemble de ces accidents.

Nous tenons à faire remarquer que nous ne faisons pas figurer dans ce tableau un certain nombre de cas qui comptent sur la liste de P. Lesser ou sur celle de Miskdjian, à cause de leur symptomatologie incomplète.

Morts avec convulsions épileptiformes et coma

I. — Morts a la première injection (7)

Auteurs	Période de la syphilis	Dose	Composé	Lésions cérébrales à l'autopsie
—	—	—	—	—
Favento.....	10 ans	0,48	606	Méningite de la base.
V. Marschalko.	20 ans	0,50	606	Hémorragies symétriques. Congestion méningée.

Rouget.....	Σ	II	0,60	606	Deux foyers hémorragiques. Congestion méningée.
A Berlin.....	Σ	II	0,60	606	Maladie de Hodgkins. Encéphalite hémorragique?
Oltramare.....	Σ	III	0,60	606	Leptoméningite chronique adhésive.
Gaucher.....	Σ	III	0,60	606	Leptoméningite.
Almkvist.....	Σ	III	0,60	606	Hémorragies et congestion.

II. — Morts a la deuxième injection

Auteurs	Période de la syphilis	Doses	Composé	Lésions cérébrales à l'autopsie
Wechselmann.....	Σ II	0,10 + 0,20	606	Dure-mère adhérente.
Campbell.....	Σ I	0,30 + 0,30	606	0
Balzer-Condat.....	Σ II	0,30 + 0,30	606	0
Le Duigou.....	Σ II	0,40 + 0,40	606	Putréfaction. Ecchymoses diverses.
Bernadot.....	Σ III	0,40 + 0,40	606	Leptoméningite.
Hallopeau.....	Σ III	0,30 + 0,40	606	0
Spiethoff.....	Σ I	0,50 + 0,50	606	Œdème de la moelle.
Hirsch.....	Σ I	0,50 + 0,50	606	0
Troisfontaines.....	Σ II	0,50 + 0,50	606	Congestion encéphalique.
Pinkus.....	Σ II	0,30 + 0,50	606	Hémorragies punctiformes des noyaux lenticulaires.
Dr P. de B. (Ehrlich).	Σ II	0,30 + 0,50	606	Hémorragies disséminées.
Dr M. de C. (Ehrlich).	Σ III	0,50 + 0,50	606	0
Trembur.....	Σ I	0,60 + 0,60	606	0
De Beurmann.....	Σ I	0,60 + 0,60	606	Pas de lésions méningées.
Assmann.....	Σ I	0,60 + 0,60	606	Leptoméningite.
Werther.....	Σ I	0,40 + 0,60	606	Hyperhémie. Hémorragies sous-dure-mériennes.
Moreau.....	Σ II	0,45 + 0,60	914	Congestion.
Busse et Mérian....	Σ II	0,60 + 0,60	914	Pie-mère adhérente.
Ravaut.....	Σ II	0,40 + 0,60	606	Congestion.
Lesser.....	Tabes	0,50 + 0,60	606	Leptoméningite.
Ravaut et Cain.....	Tabes	0,60 + 0,60	606	Pachyméningite.
P. Bar.....	?	0,60 + 0,80	914	0
Schestopal.....	H. Σ	0,40 + 0,75	606	Congestion.

III. — Morts a la troisième injection (7)

Auteurs	Période de la syphilis	Doses	Composé	Lésions cérébrales à l'autopsie
Descos et Forraz.	Tabes	0,30 + 0,30 + 0,30	914	Congestion.
Kannengiesser..	Σ II	x + 0.60 + 0,50	606	Leptoméningite.
Klienenberger...	Σ II	0,20 + 1,20 + 0,60	606	Congestion et hémorragies.
Darier.....	Σ II	0,45 + 0,75 + 0,90	914	Congestion.
Gaucher.....	Σ II	3 inj. le treize jours.	606	0
Darier.....	Σ III	0,60 + 0,75 + 0,90	914	Congestion.
Gennerich	Σ II	0,50 + 0,90 + 1	914	Pas de lésions cérébrales

IV. — Mort a la quatrième injection (1)

Hammer.....	Σ II	0,40 + 0,40 + 0,40 + 0,40	606	Leptoméningite.

Hypersensibilité. — L'hypersensibilité, comme le remarque très justement F. Lesser, peut être, et a été dans le cas présent, comprise de deux façons : dans le sens idiosyncrasie, dans le sens anaphylaxie.

Anaphylaxie. — Il est tout d'abord à cette hypothèse une très grosse objection d'ordre éthymologique pourrait-on dire : l'anaphylaxie est la sensibilisation d'un organisme donné à une *albumine* donnée. Elle n'apparaît d'ailleurs que dans des cas très particuliers et n'est possible qu'à des époques

déterminées. Tout d'abord, elle suppose forcément la sensibilisation de l'organisme, qui ne peut s'accomplir que par une injection antérieure de la substance anaphylactisante. Comment donc expliquer avec elle les accidents observés dans la première injection ? L'anaphylaxie vraie, de nature albuminoïde, pourrait à la rigueur se concevoir ; il faudrait alors supposer qu'une injection antérieure ait provoqué dans les humeurs de l'organisme la production d'une substance capable de réagir. Mais ce n'est point cette substance que l'on injecte la seconde fois : aussi bien faut-il toujours une injection antérieure. Enfin l'intervalle laissé entre les injections de salvarsan, et qui fut parfois trop minime, n'est point suffisant pour laisser à l'état anaphylactique le temps de se produire.

S'il est vrai en outre qu'on note souvent chez les malades victimes de ces accidents des symptômes d'allure toxique : phénomènes vaso-moteurs, érythèmes, il faut bien reconnaître qu'il y en a où ils manquent absolument. Et puis l'injection de la substance déchaînante à un organisme anaphylactisé produit bien des accidents brutaux comme ceux qu'on observe avec le salvarsan, mais non après une période d'incubation, pourrait-on dire, de trois ou cinq jours : le choc anaphylactique est toujours plus précoce.

Parmi les symptômes eux-mêmes qui font partie du tableau clinique de l'anaphylaxie, l'un des plus importants, parce que très marqué et constant, est

l'hypothermie ; or, dans presque tous les cas il y a soit tout à fait au début, soit durant toute la période des accidents, une température élevée, parfois à 40 degrés.

Enfin on ne connaît pas, au moins expérimentalement, des accidents anaphylactiques aussi dissociés que ceux que semble produire le salvarsan : les uns sont précoces (œdèmes, congestions, érythèmes), les autres tardifs et brusques (convulsions et coma). Il faudrait donc admettre une réaction anaphylactique atypique.

Nous ne croyons certes pas, pour notre part, et à cause des arguments que nous verrons d'exposer, à l'anaphylaxie ; sans doute l'apparition fréquente de ces phénomènes après la seconde injection (17 cas sur 38 dans notre tableau), la brusquerie du début rappellent bien les symptômes de la réaction de Richet : nous acceptons le mot d'accidents anaphylactoïdes, mais non celui d'accidents anaphylactiques.

Idiosyncrasie. — Prise dans le sens de l'idiosyncrasie, l'hypothèse qui voit dans cette hypersensibilité la cause de l'encéphalite hémorragique est également passible de nombreuses critiques.

A l'inverse de l'anaphylaxie, elle a contre elle la possibilité de ne paraître qu'après deux ou trois injections. Qu'elle laisse passer sans réagir des doses assez considérables de salvarsan pour n'apparaître qu'à la seconde prise, cela semble déjà un peu étonnant ; on pourrait, à la grande rigueur, admettre un

effet cumulatif dans ces doses (de fait les organes d'excrétion sont parfois touchés, Fischer, Ravaut) quand elles sont répétées de la même façon ; mais nous savons qu'en dehors de ces cas, les injections intra-veineuses, les seules représentées ici, remarquons-le bien, permettent une élimination assez rapide pour qu'au bout de cinq ou huit jours la plus grande partie du médicament ne soit plus dans l'organisme. Il serait vraiment remarquable, dans de telles conditions, qu'une idiosyncrasie ne se manifestât qu'à la quatrième injection, comme dans le cas de Hammer. Il serait plus surprenant encore que, comme dans le cas de Klienenberger, une dose de 1 gr. 20 ait été bien tolérée et que les accidents n'aient apparu que quarante-neuf jours après, à la dose de 0 gr. 60.

Intoxication. — La théorie qui explique l'encéphalite hémorragique par l'intoxication du salvarsan est plus sérieuse, et peut être étayée par de nombreux faits.

L'un des plus importants est celui qui démontre que le syndrome convulsions épileptiformes et coma est fonction d'intoxication.

Von Marschalko et Weszprémi, expérimentant avec le salvarsan sur des lapins non syphilitiques, ont pu réaliser le tableau clinique (convulsions, coma, mort) et nécropsique (hyperhémie de tous les organes, hémorragies disséminées des centres nerveux) de l'encéphalite hémorragique aiguë. L'atoxyl, l'arsacétine provoquent, d'après Uhleuhut, le même syn-

drome ; le fait a encore été démontré par Ulrich et Scherschmidt avec l'arséno-phénylglycine.

Or, comme le remarque Obermiller (1), ce ne sont pas seulement les composés arsenicaux qui sont capables de produire de l'encéphalite aiguë. Citons, parmi les composés minéraux : le mercure (3 cas de Plotzl, Schüller et Bondi), l'oxyde de carbone, l'acide sulfurique (Oppenheim), le phosphore (Danilo), le plomb (Popow), le cuivre, le nitrate d'argent. Parmi les composés organiques : l'alcool méthylique (Lesser), la morphine, l'atropine, la nicotine, l'alcool ordinaire, les toxines des viandes, du poisson, des saucisses. « En un mot, il y a toute une série de poisons qui peuvent provoquer les mêmes symptômes toxiques. »

Certes, ces faits sont indéniables ; mais que prouvent-ils ? Simplement ceci, qui était connu depuis longtemps, que l'un des modes de réaction du cerveau aux intoxications est le syndrome convulsions épileptiformes et coma ; n'a-t-on point soutenu la théorie toxique de l'épilepsie essentielle, l'urémie ne donne-t-elle pas du coma ni des convulsions, le coma diabétique ne peut-il point prendre une forme convulsive ? A n'en pas douter, ce sont des symptômes toxiques, mais sont-ils dus au salvarsan lui-même ?

Si c'était le salvarsan lui-même qui agissait dans les cas d'encéphalite aiguë hémorragique, bien des points seraient peu expliquables : tout d'abord ce fait,

---

1. Obermiller, *loc. cit.*, p. 437 et 438.

qui serait unique dans la pathologie, que c'est l'intoxication de gens jeunes, vigoureux, sans tares, atteints de syphilis récentes car, il faut bien le reconnaître, *cette intoxication des gens jeunes veut dire des malades atteints récemment de syphilis.* Ce serait donc la syphilis au début et non point l'âge du sujet qui aurait de l'importance.

Reportons-nous à notre tableau : sur 38 cas que nous avons étudiés, 7 se rapportent à la syphilis primaire, 17 ont trait à la période secondaire, 9 à la période tertiaire, 3 surviennent chez des tabétiques. Les deux derniers cas concernent l'un une hérédo-syphilis, l'autre une syphilis d'ancienneté inconnue. En tout, 24 cas de syphilis primo-secondaire, c'est-à-dire récente, pour 14 de syphilis ancienne.

L'âge de la syphilis a donc une importance indéniable.

La dose de salvarsan, si c'est bien une intoxication, doit également avoir une certaine valeur dans le déterminisme de ces accidents. Les différences individuelles, puisqu'il s'agit surtout des sujets d'âges voisins et sans tares, doivent être minimes et la «dose toxique» présenter une certaine constante.

Or, si nous considérons la dose totale injectée, nous voyons qu'elle est pour : 0 gr. 30 ; 0 gr. 48 ; 0 gr. 50 ; 0 gr. 70 ; 0 gr. 90 ; 1 gr. 05 ; 1 gr. 10 ; 1 gr. 15 ; 1 gr. 60 ; 2 grammes ; 2 gr. 25 ; 2 gr. 110 trouvée une fois seulement ;

De deux fois pour 1 gr. 40 ;

De quatre fois pour 0 gr. 80 ;

De cinq fois pour 1 gr. 20 ;

De six fois pour 1 gramme ;

De sept fois pour 0 gr. 60.

Il n'y a donc point de dose sensiblement constante : aucune loi ne paraît pouvoir être tirée de chiffres aussi discordants, et en particulier voici un fait qui se dégage de cette observation et qui est pe 1 en faveur de l'intoxication : c'est que la fréquence de la mort ne suit pas régulièrement l'élévation des doses. Si nous refaisons l'expérience avec la dose de l'injection provocatrice de la mort, nous arrivons à un résultat sensiblement analogue.

Pourquoi, enfin, ces accidents ne se produisent-ils pas toujours, les reins étant sains, à la première injection ?

Il y a donc, parmi les sujets comparables que nous avons en vue, des *différences de tolérance considérables :* l'hypothèse d'une intoxication banale ne peut nous en fournir aucune explication, l'hypersensibilité non plus, nous venons de le voir.

Sans doute, lorsqu'on assiste à l'un de ces accidents si impressionnants, que l'on pra ique l'autopsie avec le désir de trouver une lésion expliquant nettement les causes de la mort, et qu'on ne trouve souvent que des lésions généralisées, congestives, lorsque l'analyse des viscères permet de retrouver l'arsenic dans les organes, on a bien l'impression que l'on est en présence d'un cas d'intoxication. Mais l'hypothèse d'une intoxication banale, exogène, ne satisfait pas complètement l'esprit. Elle est incapable, en effet,

d'expliquer sa fréquence dans les syphilis récentes, les différences considérables de doses injectées dans les différents cas, et malgré tout l'on doute encore. Et l'on se demande : pourquoi ce malade jeune, vigoureux, parfaitement sain, à part sa roséole naissante, est-il mort si brutalement alors que tel autre, vieux, taré, à organes déjà usés par la vie et qui a reçu la même dose du même produit, le même jour, n'a présenté aucun accident ?

Comment comprendre enfin que chez certains malades ayant eu des symptômes analogues, mais non mortels, le traitement par le salvarsan ait pu être repris, poussé même à des doses supérieures à celles qui ont provoqué les accidents ? M. Milian (1) a en effet publié le cas d'un officier qui, ayant reçu pour un chancre syphilitique une injection de 0 gr. 30 de salvarsan, fit des accidents épileptiformes et du coma terminés par la guérison, fut injecté ensuite par lui (0 gr. 20 + 0 gr. 30 + 0 gr. 30 + 0 gr. 30) sans aucune réaction.

Réaction de Herxheimer

La théorie qui considère ces accidents comme des réactions spécifiques des tissus syphilitiques à l'action d'un agent antisyphilitique est susceptible de combler ces quelques lacunes ; elle est passible aussi de plusieurs objections.

---

1. Milian, *Société médicale des hôpitaux*, 20 nov. 1911.

Pour qu'il y ait réaction de Herxheimer, il faut qu'il y ait lésions syphilitiques. Or, sur les 38 cas que nous avons rassemblés, combien en trouvons-nous, et quelles sont-elles :

Onze malades sur 38 présentent des lésions à l'autopsie, et dans tous les cas il s'agit de LEPTOMÉNINGITE ; parfois les méninges sont très épaissies, parfois seulement troubles. Dans quelques cas elles sont adhérentes. Or, nous avons vu que l'encéphalite survenait surtout dans les syphilis récentes : il ne faut donc point s'étonner si, à l'autopsie, l'on ne trouve pas de lésions très marquées des méninges, puisque le processus est encore à ses débuts. L'étude du liquide céphalo-rachidien montre chez les secondaires la presque constance d'une réaction lymphocytaire (63 o/o), et nous savons déjà qu'il faut considérer la lymphocytose déterminée ou exagérée par le salvarsan comme une réaction de Herxheimer méningée. Si les malades que nous étudions en ce moment présentent une réaction céphalo-rachidienne, c'est qu'ils ont de la syphilis méningée. Nous en trouvons 7. Or, ces 7 cas ne concernent pas seulement les malades présentant à l'autopsie des lésions évidentes des enveloppes cérébrales ; nous en trouvons 5, en effet, chez lesquels la ponction lombaire pratiquée avant la mort dénote une réaction méningée.

Ce sont les cas suivants :

1° Rouget, qui trouve : liquide clair, sans hyper-

tension, avec quelques lymphocytes, réaction albumineuse du liquide.

Wechselmann, qui, avant de traiter sa malade lui fit une ponction lombaire. Celle-ci révéla une « hypertension colossale », une légère leucocytose, pas d'albumine, Wassermann négatif. Au moment de ses accidents on trouva de nombreux éléments blancs, une telle quantité d'albumine que le liquide coagule spontanément « comme de la gélatine », et une séro-réaction devenue très fortement positive ;

2° Balzer et Mlle Condat, chez le malade desquels M. Ravaut pratiqua deux ponctions lombaires. La première révéla une forte hypertension, une très légère lymphocytose, une importante quantité d'albumine. Une seconde ponction faite au moment des crises convulsives donna : forte hypertension, 30 à 50 éléments par millimètre cube et une certaine quantité d'arsenic ;

3° Spiethoff, dont le malade présentait un liquide hypertendu et albumineux sans réaction cellulaire.

Assmann qui trouva 7 à 8 mononucléaires au millimètre cube, une réaction de Nonne positive, 2 gr. 20 d'albumine céphalo-rachidienne par litre ;

4° Werther, qui ne note qu'une légère lymphocytose ;

5° Klienenberger, qui trouve 25 lymphocytes au millimètre cube et une légère réaction albumineuse.

En tout, 16 malades présentaient des lésions de syphilis méningée en activité : ce chiffre peut sembler faible ; il faut bien remarquer cependant que la ponc-

tion lombaire n'a pas été pratiquée chez tous les malades. Aux 7 que nous avons indiqués, il faut rajouter un malade de Darier et le cas de Troisfontaines (ponction faite après la mort), où la rachicentèse ramena un liquide normal, et le cas du Dr M... de C... dont le résultat est inconnu. Si sur 11 malades ponctionnés, 7 donnent une réaction de leur liquidé, il est infiniment probable qu'un certain nombre des 27 restants en aurait présenté autant.

Chez 8, enfin, l'autopsie n'a pas été pratiquée.

Si les lésions nerveuses, comme nous le pensons, jouent le rôle capital dans l'apparition de l'encéphalite, quel est le pourcentage maintenant des cas où l'autopsie et la ponction lombaire les ont révélés :

Les 38 cas se répartissent de la façon suivante :

Lésions nerveuses à l'autopsie : 11 cas. (De Favento, Oltramare, Gaucher, Wechselmann, Bernadot, Assmann, Busse et Mérian, Lesser, Ravaut et Cain, Kannengiesser, Hammer).

Lésions nerveuses révélées par la ponction lombaire : 5 cas. (Rouget, Balzer et Condat, Spiethoff, Werther, Klienenberger).

Autopsie non pratiquée : 7 cas (Campbell, Hallopeau, Hirsch, Dr M. de C... (Ehrlich), Trembur, P. Bar. Gaucher).

(Le cas de Balzer-Condat a été compris dans les ponctions lombaires. Celui de Ehrlich a bien été ponctionné, mais les résultats n'ont pas été publiés).

Autopsies n'ayant pas montré des lésions syphilitiques évidentes des centres nerveux, 15 cas (V.

Marschalko, cas de Berlin, Almkvist, Le Duigou, Troisfontaines, Pinkus, Dr P. de B..., de Beurmann, Moreau, Ravaut, Schestopal, Descos et Forraz, 2 cas de Darier, Gennerich).

En résumé, 16 cas ont des lésions nerveuses révélées par la ponction ou par l'autopsie. Sur les 22 restants, 7 n'ont pas été autopsiés, 13 n'ont pas été ponctionnés, et parmi les 2 derniers cas l'un est ce malade de M. Darier chez lequel ni la ponction lombaire ni l'autopsie n'ont révélé de méningite, l'autre est le malade de Troisfontaines, chez lequel la rachicentèse fut pratiquée après la mort.

Nous ne pouvons pas affirmer que les malades non ponctionnés n'avaient pas de réaction lymphocytaire et dans ces conditions, notre chiffre de 16 cas avec lésions nerveuses évidentes devient impressionnant.

On nous objectera que si l'on peut admettre l'infection méningée à la période secondaire comme à peu près constante, il n'en est pas de même à la période primaire. Or, la différence n'est pas toujours bien nettement tranchée entre ces deux périodes: l'on sait que la roséole n'est souvent pas le premier accident de la période secondaire ; Audry, en particulier, a publié des observations de néphrite préroséolique. On ne peut se baser pour affirmer l'apparition de la période secondaire sur la survenance d'un symptôme visible : entre le moment où se fait la contagion et celui où apparaît le chancre, l'organisme est infecté, mais l'infection reste latente ; de

même entre le début de la période primaire et celui de la période secondaire existe une nouvelle incubation où, d'une façon latente, se produit et se complète l'infection totale de l'organisme, car qui dit période secondaire dit généralisation du processus. Les méninges sont donc atteintes au même titre que les autres organes, avec plus de prédilection peut-être, et cela dès la fin de la période primaire.

Certains faits semblent même prouver que l'infection est généralisée dès l'apparition du chancre. Ricord disait : « Le chancre est le premier des accidents secondaires. » Les expériences de Neisser sur le singe en 1906 montrent que l'ablation du point d'inoculation huit heures après cette inoculation n'empêche pas toujours l'infection de se développer, que le sang devient virulent dès le quatrième jour, la rate dès le quatorzième jour, « à plus forte raison le sang et les organes sont-ils infectés au moment où se montre le chancre, trente jours d'ordinaire après le contact contagionnant. » Queyrat et Levaditi (1) ont montré des préparations microscopiques portant un spirochète en liberté dans un petit vaisseau d'un chancre jeune. Bobrie (2), dans sa thèse, démontre que le fœtus est infecté avant que la mère soit atteinte d'accidents secondaires et, selon lui, la loi de Propheta devrait être ainsi formulée : l'enfant né d'une mère syphilitique ne prend pas la

1. Queyrat et Levaditi, *Soc. méd. des hôp.*, 30 mars 1906.
2. Bobrie, *Thèse de Paris*, 1912.

syphilis de sa mère, non pas parce qu'il est immunisé, mais parce qu'il est syphilitique.

Audry, en rapportant ses 3 cas de néphrite syphilitique contemporaine du chancre avant toute roséole, pense qu' « il peut en être ainsi du foie, des *méninges*, et qu'il faut se débarrasser de la notion d'incubation pour lui substituer celle de latence, et peut-être d'ignorance ».

Au Congrès de Londres enfin (6-12 août 1913), Dind montre qu'on observe souvent à la période primaire une hyperpression du liquide céphalo-rachidien avec forte lymphocytose (ce qui va à l'encontre des constatations de M. Ravaut). Wassermann déclare que l'on trouve alors une séro-réaction positive dans le liquide céphalo-rachidien, parce que les lésions méningées sont fréquentes dès le début de la syphilis.

Enfin, tout récemment, et corroborant l'opinion déjà ancienne que les chancres céphaliques sont ceux qui s'accompagnent le plus précocement et le plus intensément de lésions nerveuses, a paru un travail démontrant la précocité d'apparition de la réaction de Wassermann dans le sang des malades atteints de chancres de l'extrémité céphalique.

Si nous nous reportons à celles de nos observations qui concernent des chancres (elles sont 7), nous relevons les faits suivants :

D'abord, toutes les fois qu'il est indiqué, *l'âge du chancre est déjà avancé* (quatre semaines, Hirsch ; un mois, de Beurmann ; dix-huit jours, Trembur) ;

De plus, que le traitement a toujours été fait à doses fortes d'emblée (0 gr. 60 Campbell, Spiethoff, Hirsch, Werther ; 1 gr. 20 Trembur, de Beurmann, Assmann), et seul le malade de Campbell a reçu 0 gr. 30 de 606, ce qui prouve que c'est encore une trop forte dose, même pour une syphilis primaire.

D'autre part, si l'explication que nous donnons de ces faits est exacte, *les accidents doivent dépendre plus des lésions nerveuses que de la dose injectée.*

L'observation de Wechselmann corrobore bien cette manière de voir, c'est en effet celle où les doses furent le moins élevées: 0 gr. 10 + 0 gr. 20 de salvarsan. Or, la malade dont il s'agit présente à son entrée de la roséole des plaques amygdaliennes, un Wassermann très positif ; *mais depuis quinze jours elle a de la céphalée, de l'insomnie, des bourdonnements d'oreille à gauche* (un nystagmus qui remonterait à six ans). *Une ponction lombaire révèle une hypertension colossale, il y a une faible réaction cytologique, pas d'albumine, la réaction de Wassermann y est négative.* N'est-ce pas le tableau d'une méningite syphilitique secondaire à type fruste ? Wechselmann l'a bien compris, puisqu'il fit des doses faibles.

Or, et ce fait est très important, une seconde ponction lombaire faite à la malade, au moment de ses accidents révèle des lésions considérables, brusquement apparues, du liquide céphalo-rachidien : quantité d'albumine si considérable qu'il coagule spontanément « comme de la gélatine », nombreux lymphocytes et surtout Wassermann très positif.

S'il s'agissait ici d'intoxication par le salvarsan, pourquoi la séro-réaction serait-elle apparue, et avec cette intensité ? Benario a certes raison, le salvarsan a provoqué au niveau des méninges une réaction non pas banalement toxique, mais *spécifiquement toxique*.

Cette sorte d'incubation qui dure de deux à cinq jours et qui sépare le moment de l'injection du moment où éclatent les accidents est assez difficilement explicable.

S'il est vrai que Lesser l'a rencontré dans les empoisonnements par *ingestion* d'alcool méthylique, il est tout à fait exceptionnel de la rencontrer dans les empoisonnements par introduction directe *dans la circulation* de substances toxiques Tomacewski fait remarquer que les malades ayant une hypersensibilité vis-à-vis du salvarsan feront ces accidents presque immédiatement, en quelques heures.

Mais l'action vaso-motrice qui semble le *primum movens* de ces accidents peut ne se trouver déchaînée que par la formation progressive dans l'organisme des produits arsenicaux dus à la décomposition ou à l'oxydation du salvarsan. « Dans ce dernier cas, le syndrome morbide n'apparaît qu'au bout de plusieurs jours. » (Neisser.)

Pinkus enfin qui admet la théorie de la réaction spécifique des tissus syphilitiques explique ce retard par ce fait que les signes cliniques sont en relation non avec l'œdème et l'hyperhémie, mais avec les alté-

rations des fibres nerveuses et des cellules ganglionnaires qui s'établissent progressivement.

Aussi bien, nous croyons en avoir assez dit : l'encéphalite hémorragique est fonction d'intoxication. Cette intoxication peut être banale (fautes de l'eau, cas de Ehrlich), c'est exceptionnel.

Mais elle est surtout spécifique (cas de Pfœtzl, Schuller et Bondi avec le mercure) en ce sens qu'elle est l'extériorisation clinique d'une intoxication massive d'origine spirochétienne, au même titre que les autres phénomènes œdémateux et congestifs de la réaction d'Herxheimer.

CHAPITRE V

LES ACCIDENTS MORTELS

En terminant ce travail, il nous faut envisager la question des accidents mortels survenus à la suite d'injections de 606 et de 914; c'est un complément obligé.

D'après ce que nous avons dit des accidents que nous venons d'étudier, l'on voit que les fautes de technique, quelles qu'elles soient (modes d'injection, solution, asepsie, doses) tiennent la plus large part dans l'étiologie de ces phénomènes, qui doivent être évités. Nous ne voulons point allonger outre mesure cette discussion en prenant et examinant un à un tous les cas mortels.

Nous n'avons l'intention que de rassembler, *à titre simplement documentaire*, les accidents qui sont connus de nous, en les rangeant sous des rubriques diverses qui peuvent servir de base à une discussion ultérieure.

Mais nous tenons à proclamer que nous ne tenons pas très spécialement à la classification que nous

employons : bien des accidents que nous rangeons sous tel titre peuvent être déplacés et mis dans tel autre groupe, car on peut toujours discuter une observation isolée. Il est bien certain qu'un certain nombre de cas d'embolie pulmonaire par exemple, ou de septicémie sont dus à des fautes de technique. De même les cas que nous avons rassemblés sous le titre : rapprochement des injections, peuvent avoir une autre cause, cela est certain ; nous reconnaissons simplement l'arbitraire d'une telle division.

Certains cas, nous l'avouons franchement, nous paraissent très discutables, d'autres totalement incompréhensibles, quel que soit le jour sous lequel on les envisage, ils font l'objet d'un paragraphe spécial.

Nous n'avons point cherché tout spécialement à être complet et si de nouveaux cas se retrouvent dans notre liste qui ne figurent pas dans celle très complète de la monographie de Miskdjian, cela tient soit à ce qu'ils ont paru depuis, soit à ce que nous les avons relevés par hasard au cours de nos lectures : telles sont les observations de :

Anton et Halle (2 cas), Brinitzer, Carle, Cimbal (3 cas), Dupuy, Descos et Forraz, Ehrlich (2 cas), Eitner, Emery, Fleischmann, Fordyce, Krœll, Keyes, Lube, Lemeland, Moreau, Malmowski, Nordmann, Obermiller (3 cas), Perrier, Pielicke, Rindfleisch (2 cas), Rosanev, Stühmer (2 cas), Schmorl (2 cas), Schreber (3 cas), Thieme (2 cas), Ulmann, Vedel.

Avant d'envisager ces cas mortels, nous tenons à présenter quelques observations.

La bibliographie des accidents du salvarsan, surtout des accidents mortels, est une des plus complexes qui soit : les premières observations publiées se ressentent des polémiques passionnées qui entourèrent les débuts du salvarsan, et ce sont surtout les adversaires du médicament qui en sont la cause : on voit des cas de mort publiés par ouï-dire (Major French, Gaucher, Hallopeau pour le cas d'Emery), des cas non mortels publiés comme décès (Hutchinson cité par Ehlers) et surtout des cas publiés deux et même trois fois sous des noms différents : l'exemple le plus typique est fourni par le cas de Klingmüller. Attribué d'abord à Port, puis à Mac-Intosh et Fildes, publié ensuite par Martius sous le nom du Dr K. de K..., enfin par Klingmüller, ce qui à un examen superficiel pourrait compter pour quatre cas. Exemple encore le cas de Peugniez-Caraven ; le cas de Ravaut-Le Duigou où l'erreur, indépendamment du nom, provient d'une erreur de doses. Ailleurs, c'est le sexe, différent dans deux relations d'une même observation qui permet de la dédoubler. Exemple le cas de Bar concernant une femme enceinte, publié comme survenu chez un jeune homme par Balzer ; le cas de Troisfontaines, homme dans un cas, femme dans l'autre. Parfois, erreur typographique sans doute, le nom de l'auteur est controuvé.

Ailleurs, l'observation n'est pas dédoublée, mais

rapportée avec une telle pénurie de détails qu'aucune conclusion n'en saurait être tirée ; on ne sait ni le nombre des injections, ni leur mode d'administration, ni leur dose, ni leur intervalle ; du côté du malade manquent souvent le sexe, l'âge, le poids, des renseignements sur son état, l'examen des urines en particulier ; les temps après lesquels les accidents sont survenus ne sont point indiqués, enfin et surtout, dans nombre d'observations, manquent les autopsies. Aussi l'interprétation exacte est-elle souvent délicate : nous indiquons simplement comme type de ces observations incomplètes, le cas de Portner, que nous avons rangé tout à fait arbitrairement dans les fautes de technique. Certains auteurs se contentent simplement de poser l'argument d'autorité, ce qui n'est jamais une preuve.

Ou bien, et c'est plus grave, l'observation publiée n'est pas exacte. Dreyfus, dans sa thèse, cite déjà le « cas de Morata où un jeune étudiant espagnol, chétif, pesant 43 kilos, atteint de syphilis depuis deux ans, devient pour French un jeune Italien vigoureux, atteint de syphilis primaire ». (Ivan-C. Dreyfus, thèse de Genève, 1912, p. 76).

Il est donc de toute nécessité de se reporter à toutes les observations *originales*, pour se faire soi-même une idée précise du cas relaté. Nous n'avons pu, à notre grand regret, le faire dans tous les cas. Nous n'avons point non plus la prétention d'avoir rassemblé tous les cas de mort publiés — en raison de la restriction indiquée plus haut, nous ne sommes

même pas absolument certain de n'avoir pas compté deux fois le même cas — enfin et surtout, nous n'avons point voulu allonger ce travail en publiant, intégralement, toutes les observations. Toutes sont résumées, mettant en valeur les points, à notre avis, essentiels, si bien que l'on pourrait, à notre tour, nous adresser les reproches que nous avons faits aux auteurs de relations résumées d'observations.

Nous voudrions que pour ces cas l'on se reporte à la thèse de Miskdjian (*la Mort par le 606*. Thèse de Paris, 1912, Jouve, édit.) où ils sont traduits en français, parfois intégralement, ou plutôt aux observations originales, seules infaillibles. Nous espérons qu'alors le reproche tombera de lui-même.

I. — OBSERVATIONS INUTILISABLES

1-4. Gaucher (*Bulletins de l'Académie de Médecine*, 5 nov. 1911). — Quatre cas de syphilis secondaire avec néphrite.

5. Heine (*Munchener Medizinische Wochenschrift*, n° 49, 1910). — Syphilis cérébrale ancienne.

6. Pick (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n° 51, 1910). — Psychose post-opératoire avec atrophie optique.

7. Favento (*Giornale ital. delle mal. ven. e delle pelle*, fasc. II, 1912). — Paralysie générale avec artério-sclérose.

8. Hamel (*Deut. med. Woch.*, n° 3, 1911). — Néphrite chronique parenchymateuse.

9. D. Gey... *in* Wechselmann (*Ub. Pathog. der Salvarsantodes fälle*). — Néphrite interstitielle.

10. Major French (*Brit. med. Journ.*, 1er avril 1911). — Aucun détail.
11. Gaucher (Académie de Médecine, 10 oct. 1911). — Femme, une injection intra-veineuse de 0 gr. 30 de 606.
12. Solowieff (Soc. russe de Syph. et Dermat. de Saint-Pétersbourg, 25 fév. 1911). — Une injection (?).
13. Salomon (*Kongress deut. Natur f. und Aertze-Karlsruhe*, sept. 1911). — Voyage en chemin de fer le lendemain de l'injection.
14. Ketly-Entz (cité par *Simony in Militarartz*, n° 19, 1911).
15. Heidenreich (*Roussky Vratsch*, n° 22). — Récidive avec issue fatale.
16. Hamel (*Deut. med. Woch.*, n° 3, 1911). — Anévrisme aortique.
17. Au Japon (Lettre d'Ehrlich à Emery. Soc. franç. de Derm. et Syph., 7 déc. 1911). — Mort avec ictère.
18. A Trieste (*Id.*). — Sérum impur. Foie syphilitique, méningite.
19. Legrand (Soc. d'anatomie pathologique de Bruxelles).
20. Anton et Halle *in* Burnier (*Presse médicale*, n° 84, 1911). — Dyspnée.
21. Anton et Halle (*Id.*). — Gomme cérébrale.
22. Pielicke (*Dermatol. Zeitsch.*, n° 8, 1912).
23-24. Obermiller (Traduct. Hügel, *Ann. des mal. vénér.*, mai 1913). — Deux cas d'intoxication arsenicale typique.
25. Gaucher (*Annal. des mal. vénér.*, juillet 1912). — Symptômes de méningite.
26. Fordyce (Congrès de Londres, août 1913). — Intoxication arsenicale.
27. Schreiber (Congrès de Londres, août 1913). — Alcoolique.
28. Schreiber (Congrès de Londres, 1913). — Paralytique général.
29. Schreiber (Congrès de Londres, 1913). — Pneumonie.
30. Stuhmer (*Münch. med. Woch.*, n° 45, 1912, s. 2447). — Accidents cérébraux (?).
31-33. Basch (Congrès de Londres, 1913). — 2 cas avec le 606 1 cas avec le 914.

In Hata (Congrès de Londres, août 1913). — Les 3 cas suivants :

34. Rondo. — Laryngite spécifique.
55. Rutoyama. — Ictère tardif (est-ce le cas n° 17 ??).
36. Misumi. — Néphrite syphilitique.

Nous ferons remarquer que nous rangeons parmi les observations inutilisables un certain nombre de cas qu'il nous a été impossible de vérifier [Ehrlich, (2 cas), Legrand, Anton et Halle (2 cas), Pielicke, Obermiller (2 cas), Stühmer et les 10 cas du Congrès de Londres].

II. — MALADIES INTERCURRENTES

37. Lane (*British. med. Journ.*, 3 sept. 1911). — Septicémie.
38. Finger *in* Mucha (*Wiener klin. Woch.*, n° 28, 1911). — Tuberculose viscérale.
39. Finger *in* Mucha (*Wiener klin. Woch.*, n° 28, 1911). — Tuberculose viscérale.
40. Selenew (*Dermatol. Woch.*, n° 27, 1912). — Ulcères perforés du pylore.
41. Jacquet (*Gazette des Hôpitaux*, 20 octobre 1910). — Ulcère de l'estomac.
42. Iadassohn (*Deut. med. Woch.*, n° 51, 1910). — Pneumonie.
43. Dr H. de B. *in* Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Pneumonie.
44. Dr S. de F. *in* Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Septicémie.
45. Bar (P.) (*Bull. Acad. Méd.*, 3e série, 1911). — Pneumonie double.

46. Finger *in* Mucha (*Wiener klin. Woch.*, n° 28, 1911). — Leptoméningite purulente.
47. Voerner (*Monatshefte f. prakt. Dermat.*, Bd. 53, n° 2, 1911), — Tuberculose péritonéale.
48. Dind (*Revue médicale de la Suisse Romande*, n° 1, 1912). — Méningite tuberculeuse.
49. Séverin et Heinrichsdorff (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, Bd. 76, 147). — Grossesse, ictère grave.
50. Darier (*Bullet. Société franç. de Dermat. et de Syphil.*, 7 nov. 1912). — Broncho-pneumonie tuberculeuse.
51. Vedel, Roger et Baumel (Soc. des Sciences méd. de Montpellier, 23 mai 1912). — Pneumonie.
52. Lemeland *in* Jeanselme et Touraine (*Journal méd. franç.*, n° 10, 1911, p. 451). — Pneumonie caséeuse.
53. Martius *in* Dreyfus (thèse de Genève, 1912). — Embolie pulmonaire.
54. Herxheimer et Altmnan (*Deut. med. Woch.*, n° 10, 1911). — Embolie pulmonaire.
55. Lane (*British. med. Journal*, 23 sept. 1911). — Embolie pulmonaire.
56. Klingmuller *in* Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Embolie pulmonaire.

III. — CAS DÉSESPÉRÉS

57. Dr V. D. à M. *in* Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Syphilis cérébrale.
58. Jadassohn (*Deut. med. Woch.*, n° 51, 1910). — Syphilis cérébrale et myocardite.
69. Plehn (*Deut. med. Woch.*, n° 2, 1911). — Destruction purulente des reins.
60. Schiele (*Saint-Petersb. med. Woch.*, n° 33, 1911). — Ramollissement cérébelleux.
61. Michaelis (*Deut. med. Woch.*, n° 49, 1910). — Cirrhose syphilitique.

62. Bloch (*Korrespondenz h. f. Schweitz. Ærtze*, n° 3, 1911). — Cirrhose hépatique.

63. Orth (*Verein deut. Natur f. u. Ærtze*, 20 sept. 1911). — Tabes avancé.

64. *Hôpital allemand de* London Dalston *in* Dreyfus (thèse de Genève, 1912). — Tabes avancé.

65. Léri (*Archives d'Ophtalmologie*, n° 1, 1911). — Tabes avancé.

66. Marcus (*Münch. med. Woch.*, n° 2, 1911). — Tabes avec infection urinaire.

67. Léri (*Archives d'Ophtalmologie*, n° 1, 1911). — Tabes avec pyélonéphrite.

68. Schiele (*Saint-Petersburg. med. Woch.*, n° 33, 1911). — Tabes avec pyélite.

69. Neuhaus (*Münch. med. Woch.*, n° 18, 1911). — Paralysie générale avec pyélonéphrite.

IV. — CONTINUATION DE LA MALADIE CAUSALE

70. Guillain et Ravaut (*Bull. Soc. méd. Hôp.*, 4 nov. 1910). — Ramollissement cérébral.

71. Finger *in* Mucha (*Wiener klin. Woch.*, n° 28, 1911). — Méningite syphilitique.

72. Caussade et Regnard (*Bull. Soc. méd. des Hôp.*, 10 fév. 1911). — Néphrite parenchymateuse.

73. Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Angine de poitrine.

74. Hamel (*Deut. med. Woch.*, n° 3, 1911). — Myélite ascendante.

75. Dind (*Revue méd. Suisse romande*, n° 1, 1912). — Tabes et tuberculose.

76. V. Marschalko (*Deut. med. Woch.*, n° 5, 1911). — Paralysie générale.

77. Willige (*Münch. med. Woch.*, n° 46, 1910). — Paralysie générale.

78. Willige (*Münch. med. Woch.*, n° 46, 1910). — Paralysie générale.

79. Franck (*Berlin klin. Woch.*, n° 31, 1911). — Paralysie générale.

80. Schiele (*Saint-Peterb. med. Woch.*, n° 33, 1911). — Hérédo-syphilis naso-pharyngée.

81. Schiele (*Saint.-Petersb. med. Woch.*, n° 33, 1911). — Hérédo-syphilis.

82. Marcus (*Münch. med. Woch.*, n° 2, 1911). — Ramollissement cérébral.

83. Marcus (*Münch. med. Woch.*, n° 2, 1911). — Hémorragie cérébrale.

84. Treupel (*Deut. med. Woch.*, n° 27, 1911). — Tabes, pachyméningite hémorragique.

85. Hrdliczka (*Wiener klin. Woch.*, n° 21, 1911). — Méningite syphilitique (neuro-récidive mortelle).

86. Spiethoff (*Münch. med. Woch.*, n° 4, 1911). — Syphilis tertiaire du palais, du pharynx et du foie.

87. Kobler (*Gesellsch. f. inn. Med. und Kind in Wien.*, 3 nov. 1910). — Rupture d'anévrisme.

88. Dr V. K. à S... *in* Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Rupture d'anévrisme.

89. Dupuy (*Bull. Soc. méd. chir. Indo-Chine*, oct. 1912). — Hémorragie cérébrale.

90. Soprana (*Gaz. degli Ospedali*, 3 sept. 1912). — Méningite syphilitique.

91. Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Sclérose prononcée des coronaires. Mort subite.

92. Ravaut (*Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, 1er juin 1911). — Syphilis. Récidive de cancer de la langue.

93. Orth (*Verein deutsch. Natur f. u. Ærtzl.*, 20 sept. 1910). — Syphilis. Cancer pharyngo-laryngé.

94. Moutot *in* Chevalier-Seyvet (thèse de Lyon, 1911, p. 42). — Cancer de la langue récidivé.

95. Brinitzer (*Altoneer Ærtzliche Verein*, 20 mars 1911). — Thrombose de l'artère sylvienne.

96. Carle (*Annales de mal. vén.*, n° 4, 1913). — Hémiplégie droite, puis gauche.

97. Schmorl (*Münch med. Woch.*, 29 juillet 1913). — Paralysie générale.

98. Obermiller (Traduc. de Hügel, *Annal. des mal. vén.*, n° 5, 1913, p. 358). — Syphilis maligne, neuro-récidive mortelle.

V. — FAUTES DE TECHNIQUE

A. — De la solution

Hyperalcaline

99. Stern (*Verein deutsch. Natur f. in Ærtzl. Karlsruhe*, sept. 1911).

Concentrée (606)

100. Frankel et Grouven (*Münch. med. Woch.*, n° 34, 1910). — (0 gr. 60 de 606 dans 15 cmc. d'eau).

Oxydée.

101. Malmowski. — Emploi d'une solution vieille de cinq jours.

102. Eitner. — Emploi d'un produit exposé à l'air pendant quinze jours. (*In* Oltramare, *Dangers et avantages du Salvarsan* (Société méd. de Genève, 6 déc. 1911-7 fév. 1912).

B. — De l'eau

103. Tucker (*Therap. Gaz. of Philadelphia*, n° 9, 1911).

104. Milian (*Bull. Soc. méd. Hôp.*, 24 nov. 1911).

105. A Tula *in* Ehrlich (*Abhandl. ub. Salv.*, B. II, s. 574).

106. A Mayence *in* Ehrlich (*Abhandl. üb. Salv.* B. II, S. 576).
107. Favento (*Giornal. ital. dell. mal. ven. e. del. pelle*, p. 177, 1912)

C. — Du mode opératoire

108. Portner *in* Wechselmann (*Uber die Pathog. der Salvarsanto desfælle*, p. 8). — Injection dans l'artère radiale.

D. — Du malade

Contre-indications suivant Ehrlich.

α) *Rein*

109. Wolbarst (*New-York med. Journ.*, juillet 1911). — Néphrite chronique interstitielle (0 gr. 50 de 606).
110. Schlasberg (*Dermatol. Zeitsch.*, n° 10, 1912). — Néphrite chronique et tuberculose pulmonaire (0 gr. 40 de 606).
111. Rille *in* Dreyfus (thèse de Genève, 1912. p. 33). — Néphrite interstitielle (0 gr. 70 de 606).
112. Almkvist (*Münch. med. Woch.*, n° 34, 1911). — Néphrite interstitielle (0 gr. 60 de 606).
113. Hirsch (*Münch. med. Woch.*, n° 30, 1912). — Syphilis secondaire sans autopsie (0 gr. 30 + 0 gr. 40 de 606).
114. Schottmuller (*Münch. med. Woch.*, n° 51, 1910). — Néphrite chronique interstitielle (0 gr. 80 de 606, solution acide).

β) *Foie*

115. Severin et Heinrichsdorff *in* Wechselmann (*Zeitsch. f. klin. med.* B. 76, S. 138). — Atrophie jaune chronique du foie (0 gr. 60 + 0 gr. 60 de 606 en cinq jours).
116. Hoffmann (*Münch. med. Woch.*, n° 23, 1911) — Hérédo-

syphilis. Atrophie jaune aiguë du foie (0 gr. 30 + 0 gr. 30 de 606).

117. Lévy (*Ann. des mal. vén.*, n° 10, 1912). — Alcoolisme prononcé (0 gr. 45 + 0 gr. 60 + 0 gr. 60 + 0 gr. 90 de 914).

Sans autopsie.

118. Lane (*British. med. Journ.*, 23 sept. 1911, p. 67). — Syphilis maligne, ictère grave.

Sans autopsie.

119. Keyes (*the Journ. of cut. diseases includ. Syph.*, 1912, vol. XXX, p. 478). — Syphilis secondaire (0 gr. 40 + 0 gr. 30), chacune suivie d'érythème et d'ictère.

Pas d'autopsie. Hypersensibilité possible.

γ) *Cœur*

120. Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Hypertrophie des deux ventricules. Forte insuffisance aortique. Aortite syphilitique. Sclérose très prononcée des coronaires. Myocardite diffuse. Anévrisme cardiaque (0 gr. 50 de 606. Mort en cinq heures).

121. Spiethoff (*Münch. med. Woch.*, n° 4, 1911). — Insuffisance aortique. Aortite syphilitique. Forte sclérose des coronaires. Régénérescence du myocarde (0 gr. 30 de 606 sous cutané).

δ) *Tares mixtes*

122. Ravaut et Cain (*Journ. méd. franç.*, n° 10, 1911). — Tabes avancé, alcoolisme, albuminurie.

L'autopsie confirme.

123. A Plojesti *in* Ehrlich (*Abhandl. üb. Salv.* B. II). — Alcoolisme. Lésions graves du cœur, du foie, du rein à l'autopsie.

124. Dr O. de B... *in* Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Paralysie générale avancée. Hypertrophie cardiaque. Néphrite. Cirrhose hépatique. Hémorragie cérébrale.

125. Willige (*Münch. med. Woch.*, n° 46, 1910). — Diabétique albuminurique. Coma diabétique (0 gr. 35 de 606, sous-cutané).

E. — Rapprochement des injections

126. Beurmann (de). — 0,60+0,60, intervalle de trois jours (*in* Gaucher, *Bull. Acad. Méd.*, 1911, 3e série).

127. Assmann. — 0,60+0,60, intervalle de trois jours (*Berlin. Klin. Woch.*, 9 et 10 déc. 1912).

128. Ravaut. — 0,40+0,60, intervalle de cinq jours (*Journ. méd. franç.*, n° 10, 1911).

129. Ravaut et Cain. — 0,40+0,70, intervalle de quatre jours (*Journ. méd. franç.*, n° 10, 1911).

130. Pinkus. — 0,30+0,50, intervalle de cinq jours (*Dermat. Zeitsch*, août 1912).

131. Dr P. de B. — 0,30+0,50, intervalle de cinq jours (*in* Ehrlich, *Abhandl. üb. Salv.*, B. II, s. 588).

132. Hallopeau. — 0,30+0,40, intervalle de cinq jours (*Bulletin Acad. de Méd.*, 1911, 3e série).

133. Bar (P.). — 0,60+0,80, intervalle de trois jours (*Comptes rendus Soc. Obstétr. et Gynéc.*, juillet 1912).

134. Geunerich. — 0,50+0,90+1, deux jours plus deux jours (*Praxis der Salvarsan Behandlung*, s. 20).

135. Wollf et Mulzer. — 0,70+1,20+1,40, trois jours plus quatre jours (*Münch. med. Woch.*, n° 31, 1912).

136. Gaucher. — 0,30+0,30+0,30 en treize jours (*Bull. Acad. Méd.*, 6 fév. 1912).

137. Darier. — 0,60+0,75+0,90, trois jours plus quatre jours (*Bullet. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 7 nov. 1912).

138. Stuhmer. — Injections de 0,75 à 0,90 de 914, deux jours plus deux jours (*Münch. med. Woch.*, n° 45, 1912, s. 2447).

139. Brauer. — 0,40+0,40+0,40+0,40, deux jours plus quatre jours plus trois jours (*Dermat. Zeitsch.*, B. XIX, s. 808).

VI. — RÉACTION DE HERXHEIMER

140. Westphall (*Berlin. klin. Woch.*, no 22, 1911). — Mort en trente-six heures avec paralysie du diaphragme. Méningite spécifique à l'émergence du phrénique.

141. Weichselbaum *in* Dreyfus (thèse de Genève, 1912). — Gomme du larynx. Mort de dyspnée malgré trachéotomie en dix-huit heures. Sténose laryngée à l'autopsie.

142. Werther (*Münch. med. Woch.*, n° 10, 1911). — Syphilis cérébrale, hémiparésie. Mort le lendemain de l'injection (0 gr. 40 de 606 intra-musculaire).

A l'autopsie, gros foyer de ramollissement, endartérite cérébrale gommeuse. Aortite et dégénérescence du myocarde.

143. Hoffmann (*Münch. med. Woch.*, n° 4, 1912). — Syphilis cérébrale. Hémiparésie avec troubles sensitifs et sphinctériens, lymphocytose rachidienne et Wassermann positif dans le liquide (0 gr. 60 de 606 intra-veineux). Début des accidents une demi-heure après l'injection. Hémiplégie.

Autopsie : ramollissement de la capsule interne. Sclérose artérielle cérébrale et aortique. Gomme médullaire.

144. Wechselmann (*Ub. die Pathog. der Salvarsantodesfælle*, p. 4). — Syphilis secondaire avec signes de méningite confirmée par ponction lombaire (0 gr. 10 + 0 gr. 20 de 606). Mort avec crise épileptiforme, coma, albuminurie, grosses lésions du liquide céphalo-rachidien. Wassermann réactivé.

Autopsie : méningite adhésive, congestion, néphrite interstinale et parenchymateuse.

145. Bernadot (*Ann. de Dermat. et Syph.*, n° 1, 1913). — Syphilis inconnue, ulcères de jambe (0 gr. 40 + 0 gr. 40 de 606), crise épileptiforme, coma, puis crises *d'épilepsie jacksonnienne typique*.

Autopsie : méninges congestionnées et épaissies en particulier au *sillon de Rolando.*

146. Muller (*Unterelsassicher Aertzverein*, 30 juin 1912). — Syphilis secondaire. Grossesse de quatre mois (0 gr. 40 de 606), quatre jours après, excitation cérébrale intense, paralysie de la *sixième paire.* Aggravation malgré nouvelle injection. Mort.

Autopsie : méningite hémorragique aiguë localisée à la *base de la protubérance.*

147. Ehlers Jorgensen (*Med. klinik.*, n° 10, 1911. — *Münch. med. Woch.*, n° 42. 1910). — Paralysie générale. Ictus répétés malgré traitement mercuriel : (0 gr. 50 de 606 intra-musculaire), fièvre continue, puis les *mains et la langue commencent à trembler* et plus tard, *trémulations fébrillaires des muscles en particulier du visage.*

Autopsie : lésions typiques de démence paralytique.

148. Spiethoff (*Münch. med. Woch.*, n° 21, 1912). — Syphilis primaire avec W = 0 (0 gr. 50 de 606). Convulsions et coma au deuxième jour. *Glycosurie.* Ponction lombaire : hypertension et albumine.

Autopsie : *œdème de la moelle surtout marquée à sa partie supérieure.*

149. Oltramare (*Ann. des mal. vén.*, n° 12, 1912). — Syphilis tertiaire (0 gr. 60 de 606), convulsions et coma au quatrième jour. Pas de symptômes spéciaux.

Autopsie : *leptoméningite chronique cohésive.*

150. Hammer (*Münch. med. Woch.*, n° 30, 1912). — Syphilis de un an et quatre mois. Insuffisamment traité par salvarsan. Sans accidents (0 gr. 60 + 0 gr. 60) de 606, puis récidive (0 gr. 60 + 0 gr. 60 de 606) : convulsions épileptiformes.

Autopsie : *leptoméningite chronique.*

151. Busse et Mérian (*Münch. med. Woch.*, n° 43, 1912). — Syphilis secondaire, 52 kilos (0 gr. 60+0 gr. 60 de 606), convulsions épileptiformes et coma au troisième jour. Albuminurie telle que l'urine se prend en masse avec le réactif. *Pie-mère adhérente* Néphrite aiguë.

152. Perrier (*Journal des Praticiens*, n° 29, 1913). — Hémiplégie datant de quinze jours avec Wassermann positif (0 gr.40 de 914). Accidents nerveux surtout moteurs. Mort le cinquième jour. *Pie-mère adhérente au niveau des scissures de Sylvius et de Rolando.* Hémorragie à la troisième frontale.

153. Fischer (*Münch. med. Woch.*, n° 34, 1911). — Syphilis secondaire consécutive à chancre céphalique, 0 gr 40 de 606 avec réaction de Herxheimer typique quarante jours après (0 gr.40 de 606). Deux jours après, coma progressif, phénomènes moteurs sans convulsions épileptiformes.

Autopsie : *opacité légère des méninges molles* au niveau des lobes frontaux et pariétaux. *Épaississement méningé localisé* sur l'hémisphère gauche.

154. Nordmann (Soc. des Sciences méd. de Saint-Étienne, 18 janvier 1913; *Loire médicale*, 15 mars 1913). — Syphilis cérébrale, petits ictus successifs, l'un d'eux ayant amené hémiplégie passagère, troubles mentaux et oculaires (0 gr.45 de 914). Cyanose, coma, respiration stertoreuse, mort en trois heures et demie.

Autopsie : *cinq petits foyers de ramollissement du lobe droit. Gros foyer inflammatoire dans la région pariétale du lobe gauche.* Les pédoncules cérébraux sont en partie détruits.

155. Lube (*Dermat. Zeitsch.*, 1913, B. XX, S. 8). — Syphilis d'au moins deux ans. Avortement. Lésions génitales. Wassermann positif (0 gr.60+0 gr.45 de 606) au sixième jour, coma, convulsions. Liquide céphalo-rachidien normal. Poids 46 kgr.400.

Autopsie : *petits voiles fibrineux* à la surface du cerveau à gauche. *Pie-mère et arachnoïde troubles* sur toute la convexité. Histologiquement : *infiltration périvasculaire avec cellules pigmentaires et ramollissements.*

156. Dr St. de D... *in* Ehrlich (*Abhandl. ub. Solv.* B. II, S. 587). — Syphilis secondaire (0 gr.30+0 gr.30 de 606), au troisième jour, vomissements, céphalée, lipothymie, rai-

deur de la nuque, ralentissement du pouls, divagation.

Autopsie : Hyperhémie du cerveau et des *méninges*, *aspect très légèrement terni* de ces dernières.

157. Werther (*Dermat. Zeitsch.*, 1913, S. 227). — Syphilis primaire (0 gr. 40 + 0 gr. 60 de 606), quatre jours après, convulsions épileptiformes, coma, Kernig, réflexes exagérés, nystagmus, ralentissement du pouls. Ponction lombaire : *hypertension, lymphocytose légère.*

Autopsie : hyperhémie cérébrale.

158. Kliemberger (*Deut. med. Woch.*, n° 36, 1912). — Syphilis secondaire, grossesse de six mois. Roséole, plaques muqueuses. Wassermann = + 0 gr. 20 de 606 intra-musculaire, 1 gr. 20 de 606 intra-veineux (urticaire), puis 0 gr. 60 intra-veineux, quarante-neuf jours après. Le deuxième jour, convulsions et coma (diagnostic : éclampsie). *Lymphocytose céphalo-rachidienne avec hyperalbuminose du liquide.*

Autopsie : congestion et hémorragies disséminées.

159. Caraven (*Annal. des mal. vén.*, n° 12, 1911). — Syphilis primaire (0 gr. 60 + 0 gr. 60 de 606), le surlendemain céphalée, puis signes de méningite : carpholgie, raideurs, Kernig, incontinence d'urine, tachycardie, raie méningitique, mystagmus, exagération des réflexes. Ponction lombaire : *liquide trouble.*

Autopsie : Congestion intense et généralisée du cerveau.

160. Ulmann (*Wiener med. Woch.*, n° 29 et 30, 1913). — Syphilis de trois ans. Wassermann reste positif, le malade veut se marier (0 gr. 75-914 + 0 gr. 45, de 606). Au troisième jour, signes de méningite, puis crises épileptiformes et coma. Ponction lombaire : hypertension, albumine légère, 30 à 38 éléments au millimètre cube, puis érythème, subictère, mort.

Autopsie : *Leptoméningite granuleuse.* Histologiquement, lésions syphilitiques.

161. Hamel (*Deutsch med. Woch.*, n° 3, 1911, s. 141). — Méningite syphilitique grave. Injection de 606 ?

Autopsie : rupture d'un anévrysme de l'artère sylvienne.

162. Gaucher *in Lesser.* (*Berl. Klin, Woch.*, n° 13, 1912). — Syphilis de quinze ans (0 gr. 60 de 606) malaises et vomissements, puis au quatrième jour, convulsions et coma, mort au cinquième jour.

Autopsie : *Leptoméningite.*

163. Lesser (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 13, 1912). — Tabès (0 gr. 50 + 0 gr. 60 de 606) trois jours après, frissons, douleurs dans les membres, secousses violentes dans les mollets. Le cinquième jour, crise épileptiforme et coma.

Autopsie : *Leptoméningite.*

164. Balzer et Mlle Condat (*Bull. Soc. franç. Dermat. et syph.*, 4 janv. 1912). — Syphilis primaire chancre *céphalique* et accidents *secondaires* du pharynx (0 gr. 30 + 0 gr. 30 de 606). Au quatrième jour signes de méningite : subdélire, carphologie, inégalité pupillaire, tremblement généralisé, raideur de la nuque et du dos. Ponction lombaire (Ravaut), *forte hypertension*, beaucoup *d'albumine, rares lymphocytes.* Convulsions épileptiformes. Seconde ponction : *hypertension, forte réaction albumineuse, réaction cellulaire* du type aiguë 30 à 50 polynucléaires par champ. *Arsenic* dans le liquide (Mouneyrat).

Pas d'autopsie.

165. Rouget (*Bull. Soc. méd. des Hôp.*, 15 déc. 1911). — Syphilis secondaire (0 gr. 60 de 606). Le troisième jour *symptômes méningitiques :* nausées, vomissements, raideur des membres sans Kernig, réflexes rotuliens exagérés, sans troubles de la sensibilité, pupilles dilatées réagissent bien à la lumière, un peu d'albumine. Le quatrième jour, *crises épileptiformes et coma.* Ponction lombaire : *lymphocytose* et *réaction albumineuse.*

A l'autopsie : congestion généralisée de tous les viscères.

166. Wecki (*California Stat Journ. of. med.*, mai 1912). — Syphilis de trois ans (0 gr. 60 de 606 intra-musculaire). Cinquante-six heures après, paraplégie progressive des membres inférieurs, flosque, avec troubles des réservoirs et troubles trophiques. Malgré le mercure,

l'iodure et le salvarsan (0 gr. 60 intra-veineuse), mort.

A l'autopsie (Léo Newmark, *American journal of the med. Sciences*, n° 6, 1912), *myélite syphilitique.*

167. Kannengiesser (*Münch. Med. Woch.*, n° 34, 1911). — Syphilis secondaire traitée par salvarsan, dose inconnue. Puis récidive : angine spécifique, papules, alopécie, et des symptômes nerveux : parésie du facial droit, vertiges, démarche chancelante, nystagmus spontané : neuro-récidive de l'acoustique gauche, 0 gr. 50 de 606, grosse amélioration, cependant persistance de la céphalée. Le seizième jour, crise épileptiforme, puis coma avec symptômes méningitiques.

A l'autopsie : *leptoméningite chronique diffuse.*

168. Thieme (*Deut. med. Woch.*, n° 30, 1913). — Syphilis secondaire (0 gr. 60+0 gr. 90 de 914) à un jour d'intervalle, puis frictions (0 gr. 60+0 gr. 40+0 gr. 50 de 914), à un jour d'intervalle. Le lendemain de la dernière injection, excitation cérébrale passagère, voyage de deux heures et demie en chemin de fer. Coma progressif au deuxième jour : crises épileptiformes, apnée nécessitant la respiration artificielle. Ponction lombaire montre une forte hypertension avec Wassermann négatif. Troisième jour, mort.

Autopsie : œdème cérébral, *légère stratification des méninges.*

VII. — RÉACTION DE HERXHEIMER PROBABLE

169. Vaubourdolle *in* Gaucher (*Bull. Acad. Méd.*, 6 février 1912). — Syphilis cérébrale artérielle Ancienne hémiplégie. Parésie actuelle avec tendance à la contracture 0 gr. 60 de 606 intra-musculaire). Deux jours après, douleurs généralisées aux quatre membres, avec céphalées persistantes jusqu'à la mort.

Pas d'autopsie.

170. Moore (*Royal Acad. of Med. of Ireland*, 3 nov. 1911). — Paralysie générale au début (0 gr. 50+0 gr. 50 de 606) en trois semaines : fièvre, vomissements, diarrhée, malaises, abolition des réflexes qui étaient exagérés, puis parésie bilatérale des membres, ptosis de la paupière supérieure, mort au troisième jour, après l'injection.

Pas d'autopsie.

170. Dr M. de C. *in* Ehrlich (*Abhandl. üb. salv.*, B. II, p. 588). — Syphilis tertiaire résistant au mercure (0 gr. 50+0 gr. 50 de 606) au deuxième jour, légère agitation motrice, puis perte de connaissance, crises épileptiformes. Ponction lombaire à résultat inconnu. On apprend plus tard qu'il avait des céphalées depuis trois ans et qu'il était sujet à des excitations psychiques intenses.

Pas d'autopsie.

172. Trembur *in* Ehrlich (*Abhandl. üb. salv.*, B. II, p. 584). — Chancre traité au vingt-cinquième jour par 0 gr. 60 de 606 intra-veineux. Malgré frictions mercurielles, apparition au treizième jour de roséole, 0 gr. 60 de 606 intra-veineux. Au troisième jour, signes de méningite : raideur de la nuque, exagération des réflexes, convulsions localisées aux bras, coma.

Pas d'autopsie.

183. Laubry *in* Darier (*Bulletin Soc. franç. Dermat. et Syph.*, 7 nov. 1912). — Paralysie générale au début avec aortite subaiguë (0 gr. 30 + 0 gr. 30 de 606). Le lendemain, nausées, vomissements incoercibles, oppression, coma.

Pas d'autopsie.

174. Marschalko-Veszprémy (*Deutsch. med. Woch.*, n° 26, 1911). — Syphilis de vingt ans (0 gr. 50 de 606 Wasserfehle avouée. Voyage de 500 kilomètres avant et après l'injection. Convulsions épileptiformes et coma au troisième jour, puis symptômes méningitiques.

Autopsie : congestion et hémorragies diffuses du cerveau.

175. Troisfontaines (*Bullet. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, 4 juillet 1912). — Syphilis secondaire de vingt-quatre ans

(0 gr. 50 + 0 gr. 50 de 606 intra-veineux). Les jours suivants symptômes méningés : obnubilation, vomissements, céphalée, vertiges. Le troisième jour crise épileptiforme et coma.

Autopsie : Congestion intense des centres nerveux.

176. Rissom (*Med. Klinik.*, 1912, p. 439). — Syphilis secondaire chez un homme ayant eu des lésions nerveuses (oculaires) et cutanées récidivantes (0 gr. 50 de 606). Onze mois après 0 gr. 50 de 606 intra-veineux : céphalée, vomissements, diarrhée, fièvre modérée. La mort survient environ cinq heures après l'injection avec convulsions, gémissements, cyanose.

Autopsie : aucune lésion nerveuse.

177. Cimbal (*Altonær Ærztliche Verein*, 27 mars 1911). — Syphilis de cinq ans. Après 2 injections intra-veineuses (0 gr. 40 + 0 gr. 50) violente réaction psychique et motrice. Ponction lombaire : hypertension, albumine, globuline, lymphocytose, Wassermann positif (il est négatif dans le sang). Ces phénomènes durent quatre mois (0 gr. 50 de 606) atténue tous ces phénomènes, sauf l'hypertension céphalo-rachidienne. Trois mois après (0 gr. 30 de 606). L'hypertension et le Wassermann du liquide diminuent. De nouveau apparaissent des crises convulsives et des phénomènes psychiques de gâtisme progressif. Mort après deux mois.

Autopsie : gommes méningées. Formations kystiques intra-cérébrales dont l'examen microscopique n'est pas publié.

178. Schmorl (*Münch. med. Woch.*, 29 juillet 1913). — Syphilis secondaire (0 gr. 30 + 0 gr. 20 + 0 gr. 20 de 914 intra-veineux). Six jours après la dernière, la malade fut trouvée dans la rue et amenée à l'hôpital comme ivre. Là elle perdit connaissance et présenta une hémiplégie droite suivie de mort.

A l'autopsie : *foyer de ramollissement dans l'hémisphère gauche.*

VIII. — CAS DISCUTABLES

179. Yahoub *in* Gaucher (*Bull. Acad. méd.*, 6 fév. 1912). — Syphilis de six ans, grossesse de six mois. Leucoplasie linguale. Pas de contre-indications apparentes (0 gr. 40 de 606 intraveineuse). Au deuxième jour, nausées, vomissements, céphalée violente, coma, respiration stertoreuse, 38°6. Ponction lombaire : liquide « normal » sans détails. Mort au cinquième jour.

Pas d'autopsie.

180. Goubeau (*Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, 5 déc. 1912). — Syphilis de vingt et un ans. Leucoplasie linguale (0 gr. 45 + 0 gr. 60 + 0 gr. 70 + 0 gr. 85 de 914 intra-veineuse). Au quatrième jour, éruption urticarienne sans fièvre. A cause d'applications de pâte à l'oxyde de zinc, dit Goubeau (?) aggravation : dermatite scarlatiniforme desquamative intense, sécheresse de la gorge, dysurie, pas d'albumine, diarrhée par moments, pouls rapide, 39°4, pas de symptômes nerveux. D'après la femme du malade, la peau fut presque guérie, mais le malade fut emporté par des troubles digestifs avec dysphagie et la mort survint le dix-neuvième jour de l'éruption, vingt-septième jour après la dernière injection.

181. A Berlin *in* Ehrlich (*Abhandl. üb. Salv.* B II, S. 576). — Syphilis secondaire, albuminurie, grosse rate, amaigrissement, fièvre à 38 degrés (0 gr. 60 de 606), onze jours après, céphalée, puis convulsions épileptiformes et coma.

Autopsie : maladie de Hodgkins. Néphrite parenchymateuse subaiguë.

182. Hirsch (*Münch. med. Woch.*, n° 30, 1912). — Syphilis primaire de quatre semaines. W + 0 gr. 50 de 606, avec forte réaction. Wassafchler avouée (0 gr. 50 de

606). 40 degrés, nausées, vomissements douleur épigastrique, sécheresse de la gorge, léger ictère, foie augmenté de volume. Albuminurie. Le troisième jour, violent tremblement, vomissements, accès épileptiformes.

Pas d'autopsie.

183. Moreau (*Loire médicale*, 15 mars 1913). — Syphilis secondaire, irido-choroïdite résistant au mercure. Wassermann positif (0 gr. 45 + 0 gr. 60 de 914 intra-veineuse). Le lendemain de la dernière injection, accès de cyanose avec perte de connaissance et vive agitation. Mort soixante-neuf heures après l'injection.

Autopsie : congestion intense de tous les organes.

184. Descos et Forraz (*Loire médicale*, 15 mars 1913). — Tabes chez un éthylique (0 gr. 30 + 0 gr. 30 + 0 gr. 30 de 914 intra-veineuse), qui exagèrent les douleurs. Neuf jours après, syncope, mouvements convulsifs, coma, mort le lendemain.

A l'autopsie, pas la moindre lésion macroscopique des centres nerveux (?).

185. Cimbal (*Altonaer Aerztl. verein.*, 27 mars 1911). — Tabes de trois ans (0 gr. 60 de 606), grosse amélioration des douleurs, puis en deux mois, deux injections (0 gr. 60) de ioha intrafessières, l'amélioration se reproduit. Environ deux mois après, perte de connaissance, Babinski du côté gauche. Ponction lombaire : pas d'arsenic, grosse hypertension. Réaction de Nonne négative. Coma pendant cinq jours. Mort.

Autopsie : hydrocéphalie interne, nombreux ramollissements disséminés.

186. Fleischmann (*Zeitsch. fur die ges. Neurol. u. Psychiatrie*, B XIV, H. 1, 1912). — Syphilis de sept mois (0 gr. 50 + 0 gr. 50 de 606), à douze jours d'intervalle, la dernière apparition d'un syndrome de Landry progressif amenant la mort en seize jours par troubles respiratoires.

Autopsie : cerveau macroscopiquement et microscopiquement intact.

[illegible]. Cimbal (*Altonaer Ærz. Verein*, mars 1913). — Tabes. Ponc-

tion lombaire : liquide normal, sauf opalescence à la réaction de Nonne, 0 gr. 60 ioha avec grosse amélioration. Seize jours après, coma, raideur généralisée. Babinski bilatéral, raideur de la nuque. Aucune modification du liquide céphalo-rachidien dont le Wassermann reste négatif. Pas d'arsenic. Le malade sort du coma et meurt avec une pneumonie cérébrale.

188. Schestopal *in* Jordan (*Russ. therap. Rundschau*, 1912, n° 15, S. 434). — Fille de onze ans. Hérédo syphilis avec kératite parenchymateuse et W.++++. Amélioration par frictions de KI. Le W. reste toujours fort ++++ (0 gr. 40 de 914). Poids 42 kilos (0 gr. 75 de 914), réaction immédiate : nausée, frissons, céphalée. Deux jours après, coma, trismus, abolition des réflexes, contractures localisées, léger érythème, convulsions épileptiformes des membres supérieurs. T. 38°. P. 120-140. Rétention des sphincters, mort en opistothonos avec 40°6.

Autopsie : myocardite, syphilis légère, tripto-splénomégalie, reins un peu gros, rien au système nerveux.

189. Thieme (*Deut. med. Woch.*, n° 30, 1913). — Syphilis secondaire de deux mois, 0 gr. 30 + 0 gr. 40 0 gr. 30 de salvarsan de 914 à intervalles de un et deux jours. Le mois suivant, 0 gr. 30 + 0 gr. 40 + 0 gr. 30 à un jour d'intervalle. Au troisième jour, crise épileptiforme, puis coma avec symptômes sans troubles gastro-intestinaux, sauf un vomissement.

Pas d'autopsie.

190. Bayet (*Journal méd. de Bruxelles*, n° 37, 1912). — Syphilis secondaire (0 gr. 70 + 0 gr. 80 de 914), 39 degrés, vomissements, érythème scarlatiniforme. Six jours après, paraplégie avec rétention d'urine et addition des réflexes, escarre de décubitus, fièvre persistante, tremblement du bras avec exagération de ses réflexes et tremblement de la langue.

191. Campbell Mac-Donnell (*Brit. med. Journal*, 18 mai 1912). — Homme de vingt-trois ans, syphilis primaire (0 gr. 60 + 0 gr. 60 de 606), fièvre, douleurs dans les

jambes. Le troisième jour éblouissements, puis pointillé rouge sur la poitrine et l'abdomen, sueurs abondantes. Crises épileptiformes répétées, coma durant vingt heures avec rétention d'urine.

Pas d'autopsie.

192. Dr A. à K. *in* Martius (*Münch. med. Woch.*, n° 20, 1911). — Tabes, aortite avec dilatation de la crosse (0 gr. 60 de 606 intra-musculaire), affaiblissement. Quinze jours après, pemphigus. Mort.

Autopsie : Grosses lésions cardiaques, atrophie graisseuse du foie, néphrite parenchymateuse.

193. Luque Morata (*Revist. esp. de Dermat. et Syphil.*, n° 148, 1911). — Syphilis secondaire (0 gr. 40 de 606), le jour même, sueurs, vomissements, diarrhée, cyanose des lèvres, agitation, hypothermie (36 degrés). Puis anurie avec hypothermie progressive, délire, coma.

Pas d'autopsie.

194. Ravaut-le-Duigou (*Bull. Soc. méd. des Hôp.*, 17 nov. 1911). — Syphilis secondaire (0 gr. 40 + 0 gr. 40 de 606), trois jours après. Délire, convulsions épileptiformes, collapsus.

A l'autopsie : congestion intense de tous les organes.

IX. — CAS OBCURS

195. Kroll (*Münch. med. Woch.*, 5 août 1913). — Tabes soigné avec grosse amélioration au point de vue sensitif et sirologique par le salvarsan : le malade reçoit 7 injections intra-veineuses : 1 à 0 gr. 40, 1 à 0 gr. 35, 5 à 0 gr. 60. Huit jours après la dernière survient de l'irrégularité du pouls, des symptômes nerveux : absorption puis délire, enfin coma. Enfin sur l'abdomen apparition de sugillations ecchymotiques.

A l'autopsie : moelle tabétique, leptoméningite chronique diffuse, artérite cérébrale, aortite syphilitique, légère

sclérose des coronaires, capsules rénales adhérentes.

196. Rosanev (*Vratchebnaïa Gazeta*, 4 sept. 1911).—Syphilis de un an. 1 injection de 5 centigrammes (??) de 606 intra-fessière. Dix-sept jours après, douleurs abdominales et occlusion intestinale passagère d'abord, puis définitive, provoquant intervention chirurgicale : « foie sec et diminué de volume », gangrène intestinale.

197. Queyrat (*Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, 4 janvier 1912). — Syphilis primaire de dix jours (0 gr. 60 de 606 intra-veineux), cinq heures après, malaises, congestion, gémissements, râle. Mort en cinq minutes.

A l'autopsie : Congestion intense de tous les organes.

Le cas de Queyrat est peut-être le seul où l'on puisse véritablement penser à l'idiosyncrasie.

X. — NON-SYPHILITIQUES

Erreurs de diagnostic

198 Treupel et Lévi (*Münch. med. Woch.*, n° 5, 1911) — Gliome du cervelet.

199. Marcus (*Münch. med. Woch.*, n° 2, 1911). — Gliome cérébral.

200. Embry (*Bull. Soc. franç. Dermat et Syph.*, 7 déc. 1911). — Méningite tuberculeuse.

Traitement d'essai

201 Tscherno-Schwartz et Halpern (*Roussky Vratsch*, 12 mars 1911). — Typhus exanthématique datant de huit jours (0 gr. 35 de 606 intra-veineuse), au bout de quelques minutes, la malade a des frissons, puis des convulsions épileptiforme avec perte de connaissance. Puis elle

revient à elle ; son pouls reste satisfaisant, mais elle a des sueurs profuses. Au bout de quelque temps les frissons puis les convulsions réapparaissent ; le cœur s'affaiblit malgré tout ce que l'on fait et la malade meurt deux heures trois quarts après l'injection.

A l'autopsie : congestion intense du cerveau, des poumons, des reins et du foie (Burnier).

202. Iversen (*Abhandl üb. Salv.* S. 342). — Femme alcoolique et hystérique, fièvre récurrente (0 gr. 30 de 606 intramusculaire), exanthème scarlatiniforme et néphrite aiguë.

203. Tuchinsky (*Roussky Vratsch*, n° 46, 1910). — Paludisme (0 gr. 50 de 606). Mort en six heures par paralysie du cœur.

204. Dritzaki (*Roussky Vratsch.*, n° 27, 1912). — Paludisme (0 gr. 60 de 606), aggravation : faiblesse, hypertrophie hépatique et splénique, stomatite gangreneuse, 39 degrés, vomissements. Pas de plasmodium dans le sang.

Pas d'autopsie.

205. Leede (*Münch. med. Woch.*, n° 22, 1911). — Anémie d'origine x (0 gr. 40 de 606), grosse augmentation de l'anémie qui prend le type pernicieux. Rétabli par fer et *arsenic*. Récidive quatre mois après (0 gr. 50 de 606). Mort en vingt jours.

Pas d'autopsie.

206 Dind (*Revue méd. de Suisse romande*, 1, 1912). — Lymphosarcome volumineux généralisé (0 gr. 40 de 606). Mort par œdème de la glotte et de la trachée en quinze jours.

207. Von Torday *in* Dreyfus (thèse de Genève, 1912). — Splénomégalie avec anémie grave (0 gr. 30 de 606 sous-cutanée). Mort neuf jours après.

Autopsie : splénomégalie (?).

208. Rindfleisch (*Berlin. klin. Woch.*, 24 mars 1913). — Cancer de la vésicule biliaire avec métastases dans le foie et les ganglions, pris pour un foie syphilitique.

209. Rindfleisch (*Berlin. klin. Woch.*, 24 mars 1913). — Scar-

latine au deuxième jour chez un garçon de onze ans, 39°4. Pouls 128-136, 0 gr. 50 néosalvarsan!

210-211. — Schreyer (*in* thèse Dreyfus, 1912).— Malades injectés pour peste pneumonique.

Nous nous refusons enfin à faire entrer dans cette statistique les cas de morts suivants, qui nous paraissent totalement étrangers à l'injection de 606:

Willige (*Münch med. Woch.*, n° 46, 1910). — Paralytique général qui meurt le lendemain de l'injection en avalant de travers ses aliments.

Marcus (*Münch med. Woch.*, 10 janv. 1911). — Dont la malade tombe accidentellement par la fenêtre.

Ehrlich (Réunion des médecins et naturalistes allemands à Karlsruhe). — Assassinat d'abord attribué au salvarsan.

Ce travail était déjà chez l'éditeur, quand parut dans *le Journal des Praticiens* du 25 octobre 1913 un article intitulé : *Morts par le traitement avec le salvarsan et le néosalvarsan.*

Il relate d'après *l'Australian med. Gaz.* (14 juin 1913) deux accidents mortels.

L'un dû au Dr Verge est jusqu'à présent inutilisable puisque nous ne connaissons que les détails suivants :

Mort d'un homme de vingt ans, après une injection de néosalvarsan.

L'autre dû au Dr F.-C. Fleming est le suivant :

Homme robuste de dix-neuf ans. Chancre induré sans accidents secondaires : 0,60 + 0,60 de salvarsan intra-veineux à quinze jours d'intervalle. La seconde

injection est suivie d'une petite réaction générale (?). Le lendemain, vertige : le surlendemain, symptômes cérébraux : congestion de face, bourdonnements d'oreille, épigastralgie, frissons et fièvre, stupeur, Babinski positif, convulsions répétées, vomissements et coma, mort en quarante-huit heures, quatre-vingt-seize heures après l'injection.

L'auteur conclut à une susceptibilité spéciale au médicament, « malgré l'aspect robuste apparent ».

En faisant observer les trop fortes doses injectées d'emblée au malade, nous rangerions volontiers ce cas dans le groupe des réactions d'Herxheimer probable, mais nous tenons à protester hautement contre la conclusion de l'article :

« Le praticien se montrera prudent et n'utilisera que des doses faibles : 0,20 à 0,30 de salvarsan, 0,30 à 0,45 pour le néosalvarsan. »

Un tel conseil est profondément regrettable : débuter à ces doses, c'est risquer l'encéphalite hémorragique ; s'y maintenir, c'est exposer le malade à tous les dangers des traitements insuffisants.

CONCLUSIONS

1° Tout syphilitique court un double danger du fait de sa maladie et du fait des traitements. Tous les modes de traitement peuvent être dangereux ; d'autre part le traitement par le salvarsan est le plus actif.

2° Le salvarsan et le néosalvarsan sont des médicaments extrêmement puissants contre les spirilloses et les spirochétoses, tant humaines qu'animales. Ce ne sont point des médicaments dangereux au point de vue pharmacologique, puisque le rapport de leur dose curative à leur dose toxique est de 1/10 (Ehrlich).

3° Les accidents graves dus à ces accidents sont évitables et peuvent, dans l'immense majorité des cas, être évités puisque nous connaissons leurs causes.

4° Le salvarsan et le néosalvarsan doivent être manipulés et employés suivant une technique rigoureuse et injectés dès la préparation de la solution.

5° Le salvarsan et le néosalvarsan ne sont dangereux aux doses que l'on considère comme élevées : que par méconnaissance des contre-indications — par rapprochement exagéré des doses successives, ce qui est encore une cause d'accumulation dans l'organisme — par l'emploi d'emblée de ces doses.

6° D'autre part, le salvarsan et le néosalvarsan peuvent être dangereux à doses plus faibles, quand on les injecte d'emblée à ces doses. C'est d'ailleurs au traitement insuffisant qu'il faut rapporter les récidives, les neuro-récidives et la non-stérilisation.

7° Pour les employer logiquement, il convient donc, les contre-indications étant respectées, de débuter par des doses très faibles (0,10 à 0,20 de 914) de manière à éviter les accidents graves par réaction de Herxheimer, qui ne sont fréquents qu'au début des cures — et de monter progressivement aux doses normales de un centigramme (606), un centigramme et demi (914) par kilogramme. On utilisera ainsi toute la puissance thérapeutique de ces composés.

8° Les injections seront faites sous forme intraveineuses, et séparées par un intervalle assez long pour que la majeure partie de la dose précédente soit éliminée (six à huit jours).

9° Les résultats obtenus seront contrôlés par la réaction de Wassermann, sa réactivation biologique et la ponction lombaire.

Vu : le Président de la thèse,
GILBERT

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

Imp. de la Faculté de Méd. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris — 2323-13